

Лекция 1

Введение в предмет. Эндокринология – наука о эндокринных железах или железах внутренней секреции. Предмет и цель изучения эндокринологии

Эндокринология - наука о строении и функции желёз внутренней секреции, вырабатываемых ими гормонах, путях их образования и действия на организм животных и человека. Название данной науки дословно в переводе с греческого означает «учение о выделении внутрь», от **endo** - внутри, **krino** - выделять, **logos** – учение.

Первопроходцем в этой области по праву считается немецкий физиолог и естествоиспытатель Иоганнес Петер Мюллер.

Будучи профессором анатомии Боннского университета, а позже - директором анатомического театра Берлинского университета, Мюллер в 1830 году сформулировал понятие о железе с внутренней секрецией.

Формирование и выделение эндокринологии в отдельную область медицины произошло в конце 19 - начале 20 вв. В 1882 г. швейцарские хирурги Теодор Кохер и Жак Реверден изучили эндемический зоб и обосновали его оперативное лечение. Для доступа к щитовидной железе Т. Кохером был предложен воротникообразный разрез, который используют и сейчас большинство хирургов.

В 1855 году французский физиолог К.Бернар ввёл понятие «внутренняя секреция». Интерес к изучению желёз внутренней секреции растёт после работ французского учёного Шарля Броуна-Секара. В 1889 г. он сообщил об омолаживающем влиянии на организм вытяжек из семенных желёз животных. Сделав себе шесть инъекций вытяжки из семенников собак и кроликов, он отметил улучшение общего состояния, повышение умственной и половой деятельности.

Вот как писали об этом через сорок лет: «Впрыскивание тестикулярной вытяжки сильно повышает обмен веществ, упавший вследствие ослабления функции яичек. В старческом возрасте, когда наступает одряхление организма, как показал впервые Brown-Sequard, тестикулярная вытяжка оказывает необычайный по своим результатам положительный динамогенный эффект. Brown-Sequard, старик 72 лет, больной и почти нетрудоспособный, под влиянием нескольких инъекций вытяжки превратился в здорового, работоспособного, бодрого человека», хотя с точки зрения сегодняшних знаний это во многом было эффектом плацебо.

В это же время немецкий эндокринолог И. Меринг и известный физиолог, поляк по происхождению, родившийся в России и учившийся в Германии, Оскар Минковский демонстрируют возможность проведения клинических опытов на животных в лабораторных условиях. Суть опытов такова: собакам удаляли поджелудочную железу; после операции животные страдали от полиурии и истощения, через 15-20 дней погибали от диабетической комы; уровень глюкозы в их крови был очень высок, но болезненный процесс можно было приостановить и даже повернуть вспять, если ввести под кожу животного частицы удалённого органа.

В данном опыте Меринга интересовала больше роль поджелудочной железы в переваривании жиров, чем изучение диабета. Минковский, блестящий хирург, помогал ему в этом исследовании. Но, когда у собаки с удалённой железой обнаружилась полиурия, именно Оскар Минковский исследовал мочу животного на сахар и сделал вывод о связи между удалением железы и последующим развитием диабета.

В 1901 г. русский учёный Леонид Васильевич Соболев обнаружил в поджелудочной железе панкреатические островки, вырабатывающие гормоны и установил, что развитие сахарного диабета связано с выпадением внутрисекреторной функции островковой ткани поджелудочной железы.

Он же указал на возможность получения из поджелудочной железы препарата для лечения сахарного диабета. Соболев предложил получать инсулин из поджелудочной железы телят, так как у них, наряду с другими новорожденными животными и человеческими младенцами, островки Лангерганса хорошо развиты, тогда как пищеварительные клетки, продуцирующие панкреатический сок, работают ещё не на полную мощность. Соболев прожил недолго, но его исследования легли в основу всей современной диабетологии.

Изменение функций организма при удалении или повреждении желёз внутренней секреции привело к мысли о выработке этими железами особых активных соединений. Однако попытки выделить их долгое время не давали результатов. Только в 1901 г. американский учёный Т.Олдрич и японский учёный Дж.Такаmine впервые выделили в кристаллическом виде гормон мозгового вещества надпочечников – адреналин.

Через 20 лет канадским исследователям Фредерику Бантингу, Чарльзу Бесту и Джону Маклеоду удалось выделить из поджелудочной железы гормон инсулин в чистом виде. За это Ф.Бантинг и Д. Маклеод получили в 1923 г. Нобелевскую премию. Ч.Беста, занимавшего должность лаборанта в число лауреатов не включили, и возмущённый Бантинг отдал помощнику половину награды.

К этому же времени относятся исследования немецких ученых Ф.Смита, Б.Цондека, З.Ашгейма по гормонам передней доли гипофиза, которые в чистом виде, однако, были выделены лишь в 40-х гг.

В конце 20-х - начале 30-х гг. американскими учёными Э.Алленом и Э.Дойзи, немецким учёным А.Бутенандтом и английским Г.Мерианом было выделено несколько соединений эстрогенной природы из фолликулярной жидкости; из желтого тела выделен гормон прогестерон в 1934 г., из коркового слоя надпочечников — кортизол, кортизон, кортикостерон и другие кортикостероиды (швейцарским исследователем Т.Рейхштейном,

американским учёным Э.Кендаллом); в 1953 из этих же желёз был выделен гормон альдостерон (англо-швейцарская группа исследователей, возглавляемая С.Симпсоном и Дж.Тейтом).

Выделение гормонов в чистом виде, установление их структуры позволило получить многие гормоны химическим путем и изучить их действие на организм, более точно определить роль каждой железы. Путём клинико-химических испытаний было установлено, что железы внутренней секреции действуют не разрозненно, а тесно связаны в единую «эндокринную систему». Клетки эндокринных желёз вырабатывают гормоны, которые после выделения попадают непосредственно в кровоток. Гормон - это химическое вещество, которое поступает в кровоток и с кровью попадает в различные органы, где оно повышает или снижает активность других клеток (их называют клетками-мишенями). Через клетки-мишени гормоны оказывают действие практически на все жизненно важные функции человеческого организма. Количество производимых гормонов зависит от времени суток, сна или бодрствования, возраста, психического и физического состояния человека. Поступают они в кровь по мере необходимости, а выводятся из организма в небольшом количестве с желчью и мочой в неизменном виде. Исследованиями английского учёного Г.Харриса, французского физиолога Р.Гиймена и американских исследователей С.Мак-Кана и Э.Шалли установлено, что медиальная часть гипоталамуса секретирует ряд биологически активных веществ, так называемых рилизинг-гормонов, поступающих по кровеносным сосудам в переднюю долю гипофиза и стимулирующих синтез и выделение гормонов гипофиза.

Во второй половине 20 века достигнуты значительные успехи в выяснении механизмов действия гормонов. Американский биохимик Эрл Сазерленд и его сотрудник Теодор Ролл показали, что в бесклеточных экстрактах как адреналин, так и глюкагон вызывают образование активной формы фосфоорилазы. Поскольку ранее считалось, что гормоны оказывают

прямое действие в целом на клетку, эта работа явилась доказательством того, что влияние гормонов есть молекулярный процесс.

Продолжая свои исследования, Сазерленд обнаружил ранее неизвестное вещество, которое способствовало превращению неактивной фосфорилазы в активную и отвечало за высвобождение глюкозы в клетке. В 1971 г. Сазерленду была присвоена Нобелевская премия по физиологии и медицине «за открытия, касающиеся механизмов действия гормонов».

В 1972 г. в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР под руководством академика Н.А.Юдаева был синтезирован инсулин человека. С конца 90-х годов и по сей день разрабатываются научные направления, базирующиеся на молекулярной генетике.

В 2006 г. Организация Объединённых Наций определила сахарный диабет как самый опасный вызов мировому сообществу и приняла Резолюцию по борьбе с этой болезнью, в которой говорится о всемирной угрозе сахарного диабета и его осложнений, влекущих за собой опасность для здоровья всех наций, а также важные медико-социальные, экономические и этические проблемы.

В 2009 году на национальной конференции в Глазго отметила своё 75-летие Diabetes UK – ключевая ассоциация-член Международной Диабетической Федерации. Её соучредитель – Роберт Лоуренс был одним из первых, кто получал ещё несовершенный инсулин Бантинга и Беста. Интересно, что диабет у Лоуренса был диагностирован случайно. У него не было классических клинических проявлений диабета, а диагноз был установлен при госпитализации для лечения глазной инфекции. Ему прописали диету Аллена, то есть полное углеводное голодание. Когда Лоуренс узнал, что продолжительность жизни людей, следующих этой диете, составляет не более трёх-четырёх лет, он «оставил все мысли об упорной подготовке к экзаменам и работе в медицинской школе, и захотел

уединиться, чтобы вести небольшую практику и просто жить». Не желая умирать дома, Лоуренс отправляется в Италию и открывает там частную практику. Его здоровье ухудшается. Коллеги предупредили Лоуренса об открытии инсулина в Канаде и убедили вернуться в Лондон. Лечение шло успешно, Лоуренс выписался из больницы. С 1923 года всю свою жизнь Роберт Лоуренс посвящает диабету. Лоуренс считал, что люди с диабетом должны сами осуществлять контроль за своим собственным лечением, и это будет способствовать улучшению качества их жизни. Пациент сам выбирает свою личную диету, но она должна соответствовать трём основным критериям: содержать достаточно углеводов, удовлетворять пациента в качестве и количестве, насколько это возможно, и быть точной и легко рассчитываемой. Год спустя Лоуренс понимает, что диабетическому отделению больницы Королевского колледжа не хватает оборудования, а то, что имеется, старо – тогда он обращается с просьбой о финансировании к своим частным клиентам. Среди них был Герберт Уэллс, вклад которого был столь мал, что Лоуренс не сдержал упрёков. Тогда Уэллс, сам живущий в нищете, предлагает написать письмо в газету и попросить помощи у читателей. Позже, Уэллс предлагает создать Ассоциацию, открытую для людей с диабетом. Это была первая ассоциация в Великобритании, ориентированная на пациентов. Лоуренс стал её председателем и находился на этой должности до 1961 г.

Современные методики лечения позволяют контролировать течение эндокринных заболеваний, избегать осложнений и обеспечивать пациентам достойное качество жизни. Основа современной эндокринологии – высокотехнологичные биохимические тесты и гормональные препараты последнего поколения. Новые технологии широко используются и в диагностике – магнитно-резонансная и компьютерная томография, радионуклидная диагностика, радиоиммунный и молекулярно-генетический

анализ. Достижения в этой области медицины позволяют выявлять заболевания у взрослых и детей на ранних стадиях и проводить их лечение.

Клиническая эндокринология как раздел клинической медицины изучает заболевания эндокринной системы (их эпидемиологию, этиологию, патогенез, клинику, лечение и профилактику), а также изменения желез внутренней секреции при других заболеваниях. Современные методы исследования позволяют установить причины многих эндокринных расстройств; к ним относятся бактериальные (например, туберкулезное поражение коры надпочечников с развитием недостаточности их функции), вирусные, травматические, сосудистые и другие поражения желез внутренней секреции; важное значение имеют психогенный и наследственный факторы. Нередко при эндокринных расстройствах трудно провести разграничение факторов, играющих первичную причинную роль в развитии заболевания, и условий, способствующих переходу так называемых предстadium в скрытые и явные стадии болезни (например, неблагоприятные психические воздействия при сахарном диабете). Нередко причины эндокринных заболеваний остаются неизвестными.

Представления о патогенезе эндокринных заболеваний основаны на изучении морфологических изменений в соответственных железах, их функционального состояния и состояния систем, регулирующих их деятельность. Различают заболевания, протекающие с нарушением функции желез — ее повышением (гиперфункция), понижением (гипофункция) и с нормальным, т. е. находящимся в пределах физиологических границ, состоянием секреции (т. н. эугормональные состояния). В течении эндокринных заболеваний различают несколько стадий: предстadium — наиболее ранние этапы, распознавание которых возможно только на основании косвенных признаков; скрытые стадии — выявляются с помощью специальных диагностических проб; явные — с типичными проявлениями. Так, при сахарном диабете предстadium заболевания предполагают при

наличии сахарного диабета у обоих родителей и рождении крупного плода; скрытую стадию выявляют при помощи пробы на толерантность к глюкозе.

Основной принцип лечения эндокринных заболеваний — достижение физиологических границ в гормональной регуляции функций. Излечение, как правило, может быть достигнуто при неосложненных заболеваниях, вызванных гиперфункцией желез, с помощью использования химических препаратов, избирательно снижающих повышенную активность желез, рентгеновского облучения или применения радиоактивных изотопов, вызывающих повреждение продуцирующих гормоны клеток, а также хирургические лечения. При заболеваниях эндокринных желез, протекающих с гипофункцией, эугормональное состояние достигается применением гормональных препаратов (т. н. заместительная терапия, например лечение инсулином сахарного диабета) или препаратов, активирующих функцию соответствующих желез. Большое значение имеет выявление «факторов риска», т. е. тех условий, которые способствуют возникновению заболевания. Так, при сахарном диабете к ним относятся неблагоприятная наследственность, ожирение и некоторые др.

Преподавание клинической Э. в СССР проводится на кафедрах внутренних болезней и кафедрах Э. медицинских вузов и институтов усовершенствования врачей. Кафедры Э. организованы при институтах усовершенствования врачей и в других социалистических странах.

Практическое значение эндокринологии. Современные химические и физико-химические методы позволяют обнаруживать гормоны не только в железах внутренней секреции, где их обычно много, но и в крови и моче, где они присутствуют в очень малых количествах, и тем самым судить о путях их биосинтеза и превращений в организме. Успехи Э. обусловили прогресс соответствующих разделов медицины, прежде всего — клинической Э. Определение гормонов и продуктов их превращений позволило клиницистам более точно диагностировать различные эндокринные заболевания. Наличие

же чистых гормонов и гормональных препаратов обеспечило эффективное лечение этих заболеваний. Многие гормональные препараты оказались эффективными при лечении коллагеновых болезней, бронхиальной астмы, рака молочной и предстательной желез, некоторых заболеваний почек, печени и других органов. Весьма перспективно применение достижений Э. в ветеринарии. В животноводстве, кроме давно уже используемой кастрации, для изменения поведения и откорма с.-х. животных разрабатывают и другие эндокринные методы воздействия на откорм и плодовитость животных. Разработаны методы гормональной стимуляции многоплодия, регуляции гормонами полового цикла у с.-х. животных. Широко ведутся исследования по применению нового класса гормональных веществ — простагландинов. Гормональные способы стимуляции половых желез приобрели большое значение в рыборазведении. Например, гонадотропный гормон гипофиза используется для подготовки рыб к нерестовому состоянию (работы советского ученого Н. А. Гербильского). Во всех странах мира интенсивно ведутся исследования по Э., изучению гормонов, механизма их действия, особенно на молекулярном уровне. К основным проблемам современной Э. относится изучение гормональной регуляции обмена веществ и различных функций организма, механизмов возникновения, ранней диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета и других эндокринных расстройств.

Лекция 2

Методы изучения эндокринных желез (экстирпация, введение и выведение гормонов и др.)

Методы исследования желез внутренней секреции

Для изучения эндокринной функции органов, в том числе и желез внутренней секреции, применяются следующие методы:

1. Экстирпации желёз внутренней секреции (эндокринных).

2. Избирательное разрушение или подавление инкреторных клеток в организме.
3. Трансплантация эндокринных желез.
4. Введение экстрактов эндокринной железы интактным животным или после удаления соответствующей железы.
5. Введение химически чистых гормонов интактным животным или после удаления соответствующей железы (заместительная «терапия»).
6. Химический анализ экстрактов и синтез гормональных препаратов.
7. Методы гистологического и гистохимического исследования эндокринных тканей
8. Метод парабиоза или создания общего кровообращения.
9. Метод введения в организм «меченых соединений» (например, радиоактивными нуклидами, флюоресцентов).
10. Сравнение физиологической активности крови, притекающей к органу и оттекающей от него. Позволяет выявить секрецию в кровь биологически активных метаболитов и гормонов.
11. Исследование содержания гормонов в крови и моче.
12. Исследование содержания предшественников синтеза и метаболитов гормонов в крови и моче.
13. Исследование больных с недостаточной или избыточной функцией железы.
14. Методы генной инженерии.

Метод экстирпации

Экстирпация — хирургическое вмешательство, заключающееся в удалении структурного образования, например, железы.

Экстирпация (extirpatio) от латинского extirpo, extirpare — искоренять.

Различают частичную и полную экстирпацию.

После экстирпации изучают различными методами сохранившиеся функции организма.

С помощью этого метода были открыты инкреторная функция поджелудочной железы и её роль в развитии сахарного диабета, роль гипофиза в регуляции роста тела, значимость коры надпочечников и др.

Предположение о наличии эндокринных функций у поджелудочной железы нашло подтверждение в опытах И.Меринга и О.Минковского (1889 г.), показавших, что её удаление у собак приводит к выраженной гипергликемии и глюкозурии. Животные погибали в течение 2 – 3 недель после операции на фоне явлений тяжелого сахарного диабета. В последующем было установлено, что эти изменения возникают из-за недостатка инсулина — гормона, образующегося в островковом аппарате поджелудочной железы.

С экстирпацией эндокринных желёз у человека приходится сталкиваться в клинике. Экстирпация железы может быть *преднамеренная* (например, при раке щитовидной железы орган удаляется полностью) или *случайная* (например, при удалении щитовидной железы удаляются паращитовидные железы).

Метод избирательного разрушения или подавления инкреторных клеток в организме

Если удаляется орган, который содержит клетки (ткани), выполняющие разные функции, дифференцировать физиологические процессы, выполняемые этими структурами трудно, а иногда вообще не возможно.

Например, при удалении поджелудочной железы, организм лишается не только клеток, вырабатывающих инсулин (β клетки), но и клеток, вырабатывающих глюкагон (α клетки), соматостатин (δ клетки), гастрин (G клетки), панкреатический полипептид (ППП клетки). Кроме того, организм лишается важного экзокринного органа, обеспечивающего процессы пищеварения.

Как понять какие клетки ответственны за ту или иную функцию? В этом случае можно попытаться избирательно (селективно) повредить какие либо клетки и определить недостающую функцию.

Так при введении аллоксана (уреида мезоксалевой кислоты), происходит избирательный некроз β клеток островков Лангерганса, что позволяет изучать последствия нарушения продукции инсулина без изменения других функций поджелудочной железы. Производное оксихинолина - дитизон вмешивается в метаболизм β клеток, образует комплекс с цинком, что также нарушает их инкреторную функцию.

Второй пример — избирательное повреждение фолликулярных клеток щитовидной железы *ионизирующим излучением* радиоактивного йода (^{131}I , ^{132}I). При использовании этого принципа в лечебных целях говорят о селективной струмэктомии, в то время как хирургическую экстирпацию с теми же целями называют тотальной, субтотальной.

К этому же типу методов можно отнести и наблюдение за больными с повреждением клеток в результате иммунной агрессии или аутоагрессии, применение химических (лекарственных) средств, угнетающих синтез гормонов. Например: антитиреоидных средств — мерказолила, попилтиоурацила.

Метод трансплантации эндокринных желез

Пересадка железы может производиться тому же животному после ее предварительного удаления (ауто трансплантация) или интактным животным. В последнем случае применяется *гомо-* и *гетеротрансплантация*.

В 1849 году немецкий физиолог Адольф Бертольд установил, что пересадка кастрированному петуху в брюшную полость семенников другого петуха приводит к восстановлению исходных свойств у кастрата. Эту дату считают датой рождения эндокринологии.

В конце XIX века Штейнах показал, что пересадка половых желез морским свинкам и крысам меняет их поведение и продолжительность жизни.

В 20-х годах нашего столетия пересадка половых желез с целью «омоложения» применил Броун-Секар и широко использовал русский

ученый С.Воронцов в Париже. Эти опыты трансплантации дали богатый фактический материал о биологических эффектах гормонов половых желез.

У животного с удаленной эндокринной железой можно ее имплантировать заново в хорошо васкуляризированную область тела, например под капсулу почки или в переднюю камеру глаза. Такая операция называется реимплантацией.

Метод введения гормонов

Может вводиться экстракт эндокринной железы или химически чистые гормоны. Гормоны вводят интактным животным или после удаления соответствующей железы (заместительная «терапия»).

В 1889 г. 72 летний Броун Секар сообщил об опытах, проведенных на самом себе. Вытяжки из семенников животных оказали на организм учёного омолаживающее действие.

Благодаря применению метода введения экстрактов эндокринной железы было установлено наличие инсулина и соматотропина, тиреоидных гормонов и паратгормона, кортикостероидов и др.

Разновидностью метода является кормление животных сухой железой или препаратами, приготовленными из тканей.

Использование чистых гормональных препаратов позволило установить их биологические эффекты. Нарушения, возникшие после хирургического удаления эндокринной железы, могут быть откорректированы посредством введения в организм достаточного количества экстракта данной железы или индивидуального гормона.

Применение этих методов у интактных животных привело к проявлению обратной связи в регуляции эндокринных органов, т.к. создаваемый искусственный избыток гормона вызывал подавление секреции эндокринного органа и даже атрофию железы.

Химический анализ экстрактов и синтез гормональных препаратов

Производя химический структурный анализ экстрактов из эндокринной ткани, удалось установить химическую природу и идентифицировать гормоны эндокринных органов, что в последующем привело к получению искусственным путем эффективных гормональных препаратов для исследовательских и лечебных целей.

Метод парабиоза

Не путайте с парабиозом Н.Е.Введенского. В этом случае речь идёт о явлении. Мы будем говорить о методе при котором используется перекрёстное кровообращение у двух организмов. Парабионты — организмы (два или более) имеющие связь между собой через кровеносную и лимфатическую систему. Такая связь может иметь место в природе, например у сросшихся близнецов, или создаётся искусственно (в эксперименте).

Метод позволяет оценить роль гуморальных факторов в изменении функций интактного организма одной особи при вмешательстве в эндокринную систему другой особи.

Особенно важными являются исследования сросшихся близнецов, имеющих общее кровообращение, но отдельные нервные системы. У одной из двух сросшихся сестер описан случай беременности и родов, после чего лактация наступила у обеих сестер, и кормление было возможно из четырех молочных желез.

Радионуклидные методы

(метод меченых веществ и соединений)

Заметьте не радиоактивных изотопов, а веществ или соединений, меченных радионуклидами. Строго говоря вводятся радиофармпрепараты (РФП) = носитель+ метка (радионуклид).

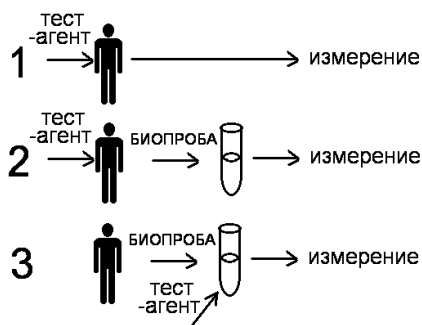
Этот метод позволяет изучать процессы синтеза гормонов в эндокринной ткани, депонирование и распределение гормонов в организме, пути их выведения.

Радионуклидные методы принято делить на *in vivo* и *in vitro* исследования. При *in vivo* исследованиях различают *in vivo* и *in vitro* измерения.

Прежде всего все методы можно разделить на ***in vitro*-** и ***in vivo*-исследования (методы, диагностику)**

In vitro-исследования

Не следует путать ***in vitro*-** и ***in vivo*-исследования (методы)** с понятием ***in vitro*-** и ***in vivo*-измерения**.



1. При *in vivo* – измерениях всегда будет *in vivo* исследования. Т.е. нельзя измерить в организме, то, чего не было (вещество, параметр) или не ввели в качестве тестирующего агента при исследовании.
2. Если ввели в организм тестирующее вещество, затем взяли биопробу и провели *in vitro* – измерения, исследование всё равно следует обозначить как *in vivo* – исследование.
3. Если тестирующее вещество в организм не вводили, а взяли биопробу и провели *in vitro* – измерения, с введением или без введения тестирующего вещества (реактива например) исследование следует обозначить как *in vitro* – исследование.

В радионуклидной *in vivo* диагностике чаще используется захват РФП из крови инкреторными клетками и включается в образующиеся гормоны пропорционально интенсивности их синтеза.

Примером использования этого метода является изучение щитовидной железы с помощью радиоактивного йода (^{131}I) или пертехнетата натрия ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$), коры надпочечников с помощью меченного предшественника стероидных гормонов, чаще всего холестерина (^{131}I холестерина).

При радионуклидных *in vivo* исследованиях проводят радиометрию или гамма топографию (сцинтиграфию). Радионуклидное сканирование как метод устарело.

Раздельная оценка неорганической и органической фаз внутритиреодного этапа йодного обмена.

При изучении контуров самоуправления гормональной регуляции при *in vivo* исследованиях применяют тесты стимуляции и подавления.

Решим две задачи.

Для определения характера пальпируемого образования в правой доле щитовидной железы (рис.1) провели сцинтиграфию по ^{131}I (рис.2).

		
Рис.1	Рис.2	Рис.3

Через некоторое время после введения гормона сцинтиграфию повторили (рис.3). Накопление ^{131}I в правой доле не изменилось, в левой – появилось. Какое исследование проведено пациенту, с каким гормоном? Сделайте вывод по результатам исследования.

Вторая задача.

		
Рис.1	Рис.2	Рис.3

Для определения характера пальпируемого образования в правой доле щитовидной железы (рис.1) провели сцинтиграфию по ^{131}I (рис.2). Через некоторое время после введения гормона сцинтиграфию повторили (рис.3). Накопление ^{131}I в правой доле не изменилось, в левой – исчезло. Какое исследование проведено пациенту, с каким гормоном? Сделайте вывод по результатам исследования.

Для изучения мест связывания, накопления и метаболизма гормонов, их метят с помощью радиоактивных атомов, вводят в организм и применяют ауторадиографию. Срезы изучаемых тканей помещают на радиочувствительный фотоматериал, типа рентгеновской пленки, проявляют и места затемнения сравнивают с фотографиями гистологических срезов.

Исследование содержания гормонов в биопробах

Чаще в качестве биопроб используется кровь (плазма, сыворотка) и моча.

Этот метод является одним из наиболее точных для оценки секреторной деятельности эндокринных органов и тканей, но он не дает характеристики биологической активности и степени гормональных эффектов в тканях.

Используются различные методики исследования в зависимости от химической природы гормонов, в том числе биохимические, хроматографические и биологические методики тестирования, и опять же радионуклидные методики.

Среди радионуклидных методов различают

1. радиоиммунный (РИА)
2. иммунорадиометрический (ИРМА)
3. радиорецепторный (РРА)

В 1977 г. Розалин Ялоу получила Нобелевскую премию за усовершенствование методов радиоиммунологического исследования (RIA) пептидных гормонов.

Радиоиммунный анализ, получивший сегодня наибольшее распространение ввиду высокой чувствительности, точности и простоты, основан на применении меченных изотопами йода (^{125}I) или тритием (^3H) гормонов и связывающих их специфических антител.

Зачем он нужен?

Много сахара крови У большинства больных сахарным диабетом инсулиновая активность крови снижена редко, чаще она нормальная или даже повышена

Второй пример гипокальциемия. Часто паратирин повышен.

Радионуклидные методы позволяют определять фракции (свободные, связанные с белками) гормонов.

При радиорецепторном анализе, чувствительность которого ниже, а информативность выше, чем радиоиммунного, оценивается связывание гормона не с антителами к нему, а со специфическими гормональными рецепторами клеточных мембран или цитозоля.

При изучении контуров самоуправления гормональной регуляции при *in vitro* исследованиях применяют определение полного «набора» гормонов различных уровней регуляции, связанных с исследуемым процессом (либеринов и статинов, тропинов, эффекторных гормонов). Например, для щитовидной железы тиролиберина, тиротропина, трийодтирозина, тироксина.

Задача:

Гипотиреоз первичный:

↓T₃, ↓T₄, ↑ТТГ, ↑ТЛ

Гипотиреоз вторичный:

↓T₃, ↓T₄, ↓ТТГ, ↑ТЛ

Гипотиреоз третичный:

↓T₃, ↓T₄, ↓ТТГ, ↓ТЛ

Относительная специфичность регуляции: введение йода и диодтирозина угнетает продукцию тиротропина.

Сравнение физиологической активности крови, притекающей к органу и оттекающей от него, позволяет выявить секрецию в кровь биологически активных метаболитов и гормонов.

Исследование содержания предшественников синтеза и метаболитов гормонов в крови и моче

Нередко гормональный эффект в значительной степени определяется активными метаболитами гормона. В других случаях

предшественники синтеза и метаболиты, концентрация которых пропорциональна уровням гормона, более доступны для исследования. Метод позволяет не только оценить гормонопродуцирующую активность эндокринной ткани, но и выявить особенности метаболизма гормонов.

Наблюдение за больными с нарушенной функцией инкреторных органов

Это может дать ценную информацию о физиологических эффектах и роли гормонов эндокринной железы.

Аддисон Т. (Addison Tomas), английский врач (1793-1860). Его называют отцом эндокринологии. Почему? В 1855 г. он опубликовал монографию, содержащую в частности, классическое описание хронической надпочечниковой недостаточности. Вскоре её предложили называть аддисоновой болезнью. Причиной аддисоновой болезни чаще всего является первичное поражение коры надпочечников аутоиммунным процессом (идиопатическая аддисонова болезнь) и туберкулёзом.

Методы гистологического и гистохимического исследования эндокринных тканей

Эти методы позволяют оценить не только структурные, но и функциональные характеристики клеток, в частности, интенсивность образования, накопления и выведения гормонов. Например, явления нейросекреции гипоталамических нейронов, эндокринная функция кардиомиоцитов предсердий были обнаружены с помощью гистохимических методов.

Методы генной инженерии

Эти методы реконструкции генетического аппарата клетки позволяют не только исследовать механизмы синтеза гормонов, но и активно вмешаться в них. Механизмы особенно перспективны для практического применения в случаях стойкого нарушения синтеза гормонов, как это случается при сахарном диабете.

Примером экспериментального использования метода может служить исследование французских ученых, которые в 1983 году осуществили

пересадку в печень крысы гена, контролирующего синтез инсулина. Внедрение этого гена в ядра клеток печени крысы привело к тому, что в течение месяца клетки печени синтезировали инсулин.

Лекция 3

Общая характеристика эндокринной системы. Эндокринные железы и их гормоны. Секреторная регуляция гормонов. Транспорт гормонов и периферическая регуляция

Функции эндокринной системы

Принимает участие в гуморальной (химической) регуляции функций организма и координирует деятельность всех органов и систем.

1. Обеспечивает сохранение гомеостаза организма при меняющихся условиях внешней среды.
2. Совместно с нервной и иммунной системами регулирует:
 - рост;
 - развитие организма;
 - его половую дифференцировку и репродуктивную функцию;
 - принимает участие в процессах образования, использования и сохранения энергии.
3. В совокупности с нервной системой гормоны принимают участие в обеспечении:
 - эмоциональных реакций;
 - психической деятельности человека.

Гландулярная эндокринная система

Представлена железами внутренней секреции, осуществляющими синтез, накопление и высвобождение в кровоток различных биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов и других). Классические железы внутренней секреции: эпифиз, гипофиз, щитовидная, паращитовидная железы, островковый аппарат поджелудочной железы, корковое и мозговое вещество надпочечников, яички, яичники относят к glandулярной

эндокринной системе. В glandулярной системе эндокринные клетки сконцентрированы в пределах одной железы. Центральная нервная система принимает участие в регуляции процесса секреции гормонов всех эндокринных желёз, а гормоны по механизму обратной связи влияют на функцию ЦНС, модулируя её активность и состояние. Нервная регуляция деятельности периферических эндокринных функций организма осуществляется не только посредством тропных гормонов гипофиза (гипофизарные и гипоталамические гормоны), но и через влияние автономной (или вегетативной) нервной системы. Кроме того, в самой центральной нервной системе секретируется определённое количество биологически активных веществ (моноаминов и пептидных гормонов), многие из которых также секретируются эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта^[1]. Железы внутренней секреции (эндокринные железы) — органы, которые вырабатывают специфические вещества и выделяют их непосредственно в кровь или лимфу. Этими веществами являются гормоны — химические регуляторы, необходимые для жизни. Эндокринные железы могут быть как самостоятельными органами, так и производными эпителиальных (пограничных) тканей.

Гипоталамо-гипофизарная система

Гипоталамус и гипофиз имеют секреторные клетки, при этом гипоталамус считается элементом важной «гипоталамо-гипофизарной системы».

В гипоталамусе секретируются собственно гипоталамические (вазопрессин или антидиуретический гормон, окситоцин, **нейротензин**) и биологически активные вещества, угнетающие или усиливающие секреторную функцию гипофиза (соматостатин, тиролиберин или тиреотропин-высвобождающий гормон, люлиберин или гонадолиберин или гонадотропин-высвобождающий гормон, кортиколиберин или кортикотропин-высвобождающий гормон и соматолиберин или

соматотропин-высвобождающий гормон). Одной из важнейших желез организма является гипофиз, который осуществляет контроль над работой большинства желез внутренней секреции. Гипофиз — небольшая, весом менее одного грамма, но очень важная для жизни железа. Она расположена в углублении в основании черепа, связана с гипоталамической областью головного мозга ножкой и состоит из трёх долей — передней (**железистая** или **аденогипофиз**), средней или промежуточной (она развита меньше других) и задней (**нейрогипофиз**). По важности выполняемых в организме функций гипофиз можно сравнить с ролью дирижёра оркестра, который показывает, когда тот или иной инструмент должен вступать в игру. Гипоталамические гормоны (вазопрессин, окситоцин, нейротензин) по гипофизарной ножке стекают в **заднюю долю гипофиза**, где депонируются и откуда при необходимости выбрасываются в кровоток. Гипофизотропные гормоны гипоталамуса, высвобождаясь в портальную систему гипофиза, достигают клеток передней доли гипофиза, непосредственно влияя на их секреторную активность, угнетая или стимулируя секрецию тропных гормонов гипофиза, которые, в свою очередь, стимулируют работу периферических желёз внутренней секреции.

Передняя доля гипофиза — важнейший орган регулирования основных функций организма: именно здесь вырабатываются шесть важнейших тропных гормонов, регулирующих секреторную активность периферических эндокринных желез — тиреотропный гормон (ТТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ или гормон роста), лактотропный гормон (пролактин) и два гонадотропных гормона, регулирующих функции периферических половых желёз: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Тиреотропин ускоряет или замедляет работу щитовидной железы, АКТГ регулирует работу коркового вещества надпочечников, соматотропин (гормон роста) опосредованно (через соматомедины

или **инсулиноподобные факторы роста**) контролирует процессы роста и развития костной системы, хрящей и мышц. Избыточная выработка гормона роста у взрослого человека ведёт к развитию акромегалии, которая проявляется увеличением толщины костей, разрастанием хрящевой ткани (носа, ушных раковин) и костей лицевого черепа. Гипофиз тесно связан с гипоталамусом, вместе с которым является связующим звеном между мозгом, периферической нервной системой и системой кровообращения. Связь между гипофизом и гипоталамусом осуществляется с помощью разных химических веществ, которые вырабатываются в так называемых нейросекреторных клетках.

Задняя доля гипофиза не вырабатывает собственных гормонов, её роль в организме заключается в накоплении и секреции двух важных гормонов, вырабатываемых нейросекреторными клетками ядер гипоталамуса: антидиуретического гормона (АДГ), участвующий в процессах регуляции водного баланса организма, повышая степень обратного всасывания жидкости в почках и окситоцина, который отвечает за сокращение гладких мышц и, в частности, матки во время родов.

Щитовидная железа

Щитовидная железа́ (лат. *glandula thyр(e)oidea*) — эндокринная железа у позвоночных, хранящая йод и вырабатывающая йодсодержащие гормоны (йодтиронины), участвующие в регуляции обмена веществ и росте отдельных клеток, а также организма в целом — тироксин (тетрайодтиронин, T_4) и трийодтиронин (T_3). Щитовидная железа, вес которой колеблется от 20 до 30 г, расположена в передней части шеи и состоит из двух долей и перешейка, расположенного на уровне II—IV хряща трахеи (дыхательного горла) и соединяет между собой обе доли. На задней поверхности двух долей парами расположены четыре околотитовидные железы. Снаружи щитовидная железа покрыта мышцами шеи, расположенными ниже подъязычной кости; своим

фасциальным мешком железа прочно соединена с трахеей и гортанью, поэтому она перемещается вслед за движениями этих органов. Железа состоит из фолликулов — пузырьков овальной или округлой формы, которые заполнены белковым йодсодержащим веществом типа коллоида; между пузырьками располагается рыхлая соединительная ткань. Коллоид пузырьков вырабатывается эпителием и содержит гормоны, производимые щитовидной железой — тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3).

Ещё один **гормон**, выделяемый парафолликулярными или С-клетками щитовидной железы — кальцитонин (по химической природе полипептид), регулирует в организме содержание кальция и фосфатов, а также предотвращает образование остеокластов, которые в активированном состоянии могут привести к разрушению костной ткани, и стимулирует функциональную активность и размножение остеобластов. Тем самым участвует в регуляции деятельности этих двух видов образований, именно благодаря гормону новая костная ткань образуется быстрее. Действие этого гормона прямо противоположно паратиреоидину, который вырабатывается околощитовидной железой и повышает уровень кальция в крови, усиливает его приток из костей и кишечника. С этой точки зрения действие паратиреоидина напоминает витамин D.

Паращитовидные железы

Паращитовидная железа регулирует уровень кальция в организме в узких рамках так, чтобы нервная и двигательная системы функционировали нормально. Когда уровень кальция в крови падает ниже определённого уровня, рецепторы паращитовидной железы, чувствительные к кальцию, активируются и секретируют гормон в кровь. Паратгормон стимулирует остеокласты, чтобы те выделяли в кровь кальций из костной ткани.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа — крупный (длиной 12—30 см) секреторный орган двойного действия (секретирует панкреатический сок в просвет двенадцатиперстной кишки и гормоны непосредственно в кровоток), расположен в верхней части брюшной полости, между селезёнкой и двенадцатиперстной кишкой.

Инкреторный отдел поджелудочной железы представлен островками Лангерганса, расположенными в хвосте поджелудочной железы. У человека островки представлены различными типами клеток, вырабатывающими несколько полипептидных гормонов:

- альфа-клетки — секретируют глюкагон (регулятор углеводного обмена, прямой антагонист инсулина);
- бета-клетки — секретируют инсулин (регулятор углеводного обмена, снижает уровень глюкозы в крови);
- дельта-клетки — секретируют соматостатин (угнетает секрецию многих желез);
- РР-клетки — секретируют панкреатический полипептид (подавляет секрецию поджелудочной железы и стимулирует секрецию желудочного сока);
- Эпсилон-клетки — секретируют грелин («гормон голода» — возбуждает аппетит).

Надпочечники

На верхних полюсах обеих почек находятся небольшие железы пирамидальной формы — надпочечники. Они состоят из внешнего коркового слоя (80—90 % массы всей железы) и внутреннего мозгового вещества, клетки которого лежат группами и оплетены широкими венозными синусами. Гормональная активность обеих частей надпочечников разная. Кора надпочечников вырабатывает минералокортикоиды и глюкокортикоиды, имеющие стероидную структуру. Минералокортикоиды (важнейший из них — альдостерон)

регулируют ионный обмен в клетках и поддерживают их электролитическое равновесие; глюкокортикоиды (например, кортизол) стимулируют распад белков и синтез углеводов. Мозговое вещество вырабатывает адреналин — гормон из группы катехоламина, который поддерживает тонус симпатической нервной системы. Адреналин часто называют гормоном борьбы или бегства, так как его выделение резко возрастает лишь в минуты опасности. Повышение уровня адреналина в крови влечёт за собой соответствующие физиологические изменения — учащается сердцебиение, сужаются кровеносные сосуды, напрягаются мышцы, расширяются зрачки. Ещё корковое вещество в небольших количествах вырабатывает мужские половые гормоны (андрогены). Если в организме возникают нарушения и андрогены начинают поступать в чрезвычайном количестве, у девочек усиливаются признаки противоположного пола. Кора и мозговое вещество надпочечников отличаются не только выработкой разных гормонов. Работа коры надпочечников активизируется центральной, а мозговое вещество — периферической нервной системой.

Гонады

Созревание и половая активность человека были бы невозможными без работы гонад, или половых желёз, к которым относятся мужские яички и женские яичники. У маленьких детей половые гормоны вырабатываются в небольших количествах, но по мере взросления организма в определённый момент наступает быстрое увеличение уровня половых гормонов, и тогда мужские гормоны (андрогены) и женские гормоны (эстрогены) вызывают у человека появление вторичных половых признаков.

Эпифиз

Функция эпифиза до конца не выяснена. Эпифиз выделяет вещества гормональной природы, серотонин, который в них же превращается в мелатонин, антигонадотропин, ослабляющий секрецию лютропина передней доли гипофиза. Наряду с антигонадотропином пинеалоциты образуют другой

белковый гормон, повышающий уровень калия в крови. Из числа регуляторных пептидов наиболее важны аргинин-вазотонин, тиролиберин, люлиберин.

Тимус

Иммунная система, в том числе и вилочковая железа (тимус) производит большое количество гормонов, которые можно подразделить на цитокины или лимфокины и тимические (или тимусные) гормоны — тимопоэтины, регулирующие процессы роста, созревания и дифференцировки Т-клеток и функциональную активность зрелых клеток иммунной системы. К цитокинам, секретируемым иммунокомпетентными клетками, относятся: гамма-интерферон, интерлейкины (1—7 и 9—12), фактор некроза опухолей, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитомакрофагальный колониестимулирующий фактор, макрофагальный колониестимулирующий фактор, лейкоэмический ингибиторный фактор, онкостатин М, фактор стволовых клеток и другие^[1]. С возрастом тимус деградирует, заменяясь соединительнотканью.

Диффузная эндокринная система

В диффузной эндокринной системе эндокринные клетки не сконцентрированы, а рассеяны.

Некоторые эндокринные функции выполняют печень (секреция соматомедина, инсулиноподобных факторов роста и др.), почки (секреция эритропоэтина, медуллинов и др.), желудок (секреция гастрина), кишечник (секреция вазоактивного кишечного пептида и др.), селезёнка (секреция спленинов) и др. Эндокринные клетки содержатся во всём организме человека.

Выделено и описано более 30 гормонов, которые секретируются в кровяное русло клетками или скоплениями клеток, расположенными в тканях желудочно-кишечного тракта. Эндокринные клетки желудочно-

кишечного тракта синтезируют гастрин, **гастринсвязывающий пептид**, секретин, холецистокинин, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), вещество Р, мотилин, **галанин**, пептиды гена глюкагона (**глицентин**, **оксинтомодулин**, глюкагоноподобный пептид 1 и 2), нейротензин, **нейромедин** N, пептид YY, панкреатический полипептид, **нейропептид Y**, **хромогранины** (хромогранин A и относящиеся к нему пептид GAWK и секретогранин II).

Регуляция эндокринной системы

Эндокринный контроль можно рассматривать как цепь регуляторных эффектов, в которой результат действия гормона прямо или косвенно влияет на элемент, определяющий содержание доступного гормона.

- Взаимодействие происходит, как правило, по принципу отрицательной обратной связи: при воздействии гормона на клетки-мишени их ответ, влияя на источник секреции гормона, вызывает подавление секреции.
 - Положительная обратная связь, при которой секреция усиливается, встречается крайне редко.
- Эндокринная система также регулируется посредством нервной и иммунной систем.

Лекция 4

Строение и роль аденогипофиза в регуляции органов.

Гипофиз (лат. *hypophysis* — отросток; синонимы: **нижний мозговой придаток**, **питуитарная железа**) — мозговой придаток в форме округлого образования, расположенного на нижней поверхности головного мозга в костном кармане, называемом турецким седлом, вырабатывает гормоны, влияющие на рост, обмен веществ и репродуктивную функцию. Является центральным органом эндокринной системы; тесно связан и взаимодействует с гипоталамусом.

□ Расположение

Гипофиз располагается в основании головного мозга (нижней поверхности) в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости черепа. Турецкое седло прикрыто отростком твёрдой оболочки головного мозга — диафрагмой седла, с отверстием в центре, через которое гипофиз соединён с воронкой гипоталамуса промежуточного мозга; посредством её гипофиз связан с серым бугром, расположенным на нижней стенке III желудочка. По бокам гипофиз окружён пещеристыми венозными синусами.

Размеры гипофиза достаточно индивидуальны: переднезадний/сагиттальный размер колеблется от 5 до 13 мм (до 16 мм у людей за 2 м ростом), верхненижний/корональный — от 6 до 8 мм, поперечный/аксиальный/трансверзальный — от 3 до 5 мм, масса гипофиза 0,5 г.

Строение

Гипофиз состоит из двух крупных различных по происхождению и структуре долей: передней — аденогипофиза (составляет 70—80 % массы органа) и задней — нейрогипофиза. Вместе с нейросекреторными ядрами гипоталамуса гипофиз образует гипоталамо-гипофизарную систему, контролирующую деятельность периферических эндокринных желёз.

Передняя доля гипофиза (лат. *pars anterior*), или **аденогипофиз** (лат. *adenohypophysis*), состоит из железистых эндокринных клеток различных типов, каждый из которых, как правило, секретирует один из гормонов. Анатомически выделяют следующие части:

- pars distalis (большая часть аденогипофиза)
- pars tuberalis (листовидный вырост, окружающий ножку гипофиза, функции которого не ясны)
- pars intermedia, которую правильнее обозначать как промежуточную долю гипофиза.

Гормоны передней доли гипофиза:

- Тропные, так как их органами-мишенями являются эндокринные железы. Гипофизарные гормоны стимулируют определенную железу, а повышение уровня в крови выделяемых ею гормонов подавляет секрецию гормона гипофиза по принципу обратной связи.
 - Тиреотропный гормон (ТТГ) — главный регулятор биосинтеза и секреции гормонов щитовидной железы.
 - Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — стимулирует кору надпочечников.
 - Гонадотропные гормоны:
 - фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — способствует созреванию фолликулов в яичниках, стимуляция пролиферации эндометрия, регуляция стероидогенеза.
 - лютеинизирующий гормон (ЛГ) — вызывает овуляцию и образование жёлтого тела, регуляция стероидогенеза.
- Соматотропный гормон (СТГ) — важнейший стимулятор синтеза белка в клетках, образования глюкозы и распада жиров, а также роста организма.
- Лютеотропный гормон (пролактин) — регулирует лактацию, дифференцировку различных тканей, ростовые и обменные процессы, инстинкты заботы о потомстве.

Из аденогипофиза развиваются аденомы гипофиза.

Лекция 5

Патология аденогипофиза

Аденогипофиз продуцирует гормоны:

- фоллитропин (ранее его называли фолликулостимулирующим гормоном, ФСГ);
- лютропин (ранее — лютеинизирующий гормон, ЛГ);

- пролактин (ранее — лютеомамматропный гормон, ЛТГ);
- кортикотропин (ранее — адренотропный гормон, АКТГ);
- тиреотропин (ранее — тиреотропный гормон, ТТГ) и ряд других гормонов.

БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ГИПЕРФУНКЦИЕЙ АДЕНОГИПОФИЗА

***Гиперпитуитаризм** — избыток содержания или эффектов одного или нескольких гормонов аденогипофиза.*

Причины. В большинстве случаев гиперпитуитаризм является результатом опухоли аденогипофиза или его повреждения при интоксикациях и инфекциях.

Гипофиарный гигантизм проявляется чрезмерным увеличением роста и внутренних органов. При этом рост обычно выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин, величина и масса внутренних органов не соответствуют размерам тела, чаще органы также увеличены, реже — относительно уменьшены по сравнению со значительным ростом.



Рис. Акромегалия. Справа — здоровый, слева — больной акромегалией.

В связи с этим возможно развитие функциональной недостаточности сердца и печени. Как правило, наблюдается гипергликемия, нередко сахарный диабет; отмечается недоразвитие половых органов (гипогенитализм). нередко бесплодие; психические расстройства — эмоциональная неустойчивость,

раздражительность, нарушения сна, снижение умственной работоспособности, психастения.

Акромегалия — заболевание, при котором диспропорционально увеличиваются размеры отдельных частей тела (чаще — кистей рук, стоп), черты лица становятся грубыми за счет увеличения нижней челюсти, носа, надбровных дуг, скул (рис. 76).

Эти изменения сочетаются с нарушениями жизнедеятельности организма и постепенным развитием полиорганной недостаточности.

Синдром преждевременного полового развития — состояние, характеризующееся ускоренным развитием половых желез, появлением вторичных половых признаков, в некоторых случаях — наступлением половой зрелости у девочек до 8-летнего, у мальчиков до 9-летнего возраста, которая, однако, сопровождается психическим недоразвитием.

Гипофизарный гиперкортицизм (болезнь Иценко—Кушинга) возникает при избыточной продукции кортикотропина, что приводит к гиперфункции коркового вещества надпочечников. Клинически болезнь Иценко—Кушинга проявляется ожирением, трофическими изменениями кожи, артериальной гипертензией, развитием кардиомиопатии, остеопороза, нарушением половой функции, гиперпигментацией кожи, психическими нарушениями.

БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ГИПОФУНКЦИЕЙ АДЕНОГИПОФИЗА

Гипопитуитаризм — недостаточность содержания гормонов гипофиза.

Причины.

Гипофункция аденогипофиза может развиваться после перенесенного менингита или энцефалита, нарушения кровообращения в гипофизе (тромбоз, эмболия, кровоизлияние), черепно-мозговой травмы с повреждением основания черепа, а также в результате белкового голодания.

Гипофункция аденогипофиза может проявляться гипофизарной кахексией, гипофизарной карликовостью и гипофизарным гипогонадизмом.

Гипофизарная кахексия развивается при тотальной гипофункции аденогипофиза, проявляющейся снижением образования практически всех гормонов, что приводит к нарушению всех видов обмена веществ и прогрессирующему истощению.

Гипофизарная карликовость, или гипофизарный **нанизм**, развивается в случае недостаточности соматотропина и характеризуется прогрессирующим отставанием в росте и массе тела (к периоду завершения формирования организма рост обычно не превышает 110 см у женщин и 130 см у мужчин), старческим видом лица (морщины, сухая и дряблая кожа), недоразвитием половых желез и вторичных половых признаков в сочетании с первичным бесплодием. Интеллект в большинстве случаев не нарушен, однако нередко выявляются признаки снижения умственной работоспособности и памяти.

Гипофизарный гипогонадизм развивается при недостатке половых гормонов, обусловленном гипофункцией аденогипофиза. Он проявляется:

- у *мужчин* — евнухоидизмом, для которого характерны недоразвитие яичек и наружных половых органов, слабовыраженные вторичные половые признаки, высокий (женоподобный) тембр голоса, бесплодие, развитие женоподобной фигуры, ожирение;
- у *женщин* — женским инфантилизмом, сопровождающимся недоразвитием молочных желез, поздним началом менструаций, нарушением менструального цикла вплоть до аменореи, бесплодием, астеническим телосложением, эмоциональной неустойчивостью.

Лекция 6

Нейрогипофиз, гормоны. Патология нейрогипофиза.

Нейрогипофиз выделяет в кровь два гормона: антидиуретический и окситоцин.

Антидиуретический гормон (АДГ), или аргинин-вазопрессин, усиливает реабсорбцию воды в почечных канальцах, а в высоких

концентрациях вызывает сокращения артериол клубочков и повышение в них артериального давления.

Окситоцин регулирует физиологические процессы в женской половой системе, увеличивает сократительную функцию беременной матки.

Гипофункция нейрогипофиза может возникать в результате развития в нем опухоли, воспалительных процессов, травм, что проявляется **несахарным диабетом** вследствие снижения образования АДГ. Для этого заболевания характерно выделение большого количества мочи (от 4 до 40 л/сут) при ее низкой относительной плотности. Потеря воды и повышение осмотического давления плазмы крови сопровождаются неукротимой жаждой (*полидипсией*), вследствие которой больные в большом количестве пьют воду.

БОЛЕЗНИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники — парные эндокринные железы, расположенные у верхних полюсов почек и состоящие из коркового (коры) и мозгового вещества.

Основные функции надпочечников.

В коре надпочечников синтезируется 3 группы стероидных гормонов: глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые стероиды.

- **Глюкокортикоиды** оказывают влияние на углеводный обмен, обладают противовоспалительным действием и снижают активность иммунной системы.
- **Минералокортикоиды** (у человека в основном альдостерон) регулируют обмен электролитов, прежде всего ионов натрия и калия.
- **Половые стероиды** (*андрогены* и *эстрогены*) определяют развитие вторичных половых признаков, а также стимулируют синтез нуклеиновых кислот и белка.
- **Болезни, обусловленные гиперфункцией коры надпочечников (гиперкортицизм)**, связаны с повышением содержания в крови

кортикостероидов и проявляется гиперальдостеронизмом и синдромом Иценко—Кушинга.

- **Гиперальдостеронизм** обычно связан с развитием альдостеромы — опухоли коркового вещества надпочечников. Характерны задержка натрия в плазме и гипернатриемия. Повышается артериальное давление, появляются аритмии сердца.
- **Синдром Иценко—Кушинга** развивается, как правило, при опухоли коркового вещества надпочечника, что сопровождается избытком глюкокортикоидов. Характерно ожирение с отложением жира на лице, шее, в области верхнего плечевого пояса. У больных повышаются артериальное давление и уровень глюкозы в крови, часто повышена температура тела. Вследствие угнетения иммунной системы снижается устойчивость к инфекциям. У мальчиков ускорено и не соответствует возрасту развитие вторичных половых признаков, но первичные половые признаки и поведение отстают в развитии. У девочек появляются черты мужского телосложения.

Болезни, обусловленные гипофункцией коры надпочечников, или надпочечниковой недостаточностью. В зависимости от масштаба поражения надпочечников выделяют 2 разновидности надпочечниковой недостаточности: тотальную и парциальную.

Тотальная надпочечниковая недостаточность обусловлена дефицитом всех гормонов коры надпочечника — глюкоминерало кортикоидов и андрогенных стероидов. При этом отмечается нормальный уровень катехоламинов, продуцирующихся мозговым веществом надпочечников.

Парциальная надпочечниковая недостаточность — недостаточность какого-либо одного класса гормонов коры надпочечников, чаще всего — минерало- или глюкокортикоидов.

В зависимости от характера течения выделяют острую и хроническую тотальную недостаточность коры надпочечников.

Острая тотальная недостаточность коры надпочечников.

Ее *причины*:

- Прекращение введения в организм кортикостероидов после длительного их применения с лечебной целью. Развивающееся при этом состояние обозначают как *синдром отмены кортикостероидов* или *ятрогенную надпочечниковую недостаточность*. Обусловлена продолжительным угнетением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и атрофией коры надпочечников.
- Повреждение коры обоих надпочечников, например при падении с большой высоты, двустороннем кровоизлиянии в ее ткань при тромбгеморратическом синдроме, молниеносно протекающем сепсисе.
- Удаление надпочечника, пораженного гормонопродуцирующей опухолью. Однако недостаточность развивается только при гипо- или атрофии коркового вещества второго надпочечника.

Проявления:

- острая гипотензия;
- нарастающая недостаточность кровообращения, обусловленная острой сердечной недостаточностью, снижением тонуса мышц артериальных сосудов, уменьшением массы циркулирующей крови в связи с ее депонированием. Как правило, острая тяжелая недостаточность кровообращения является причиной смерти большинства больных.

Хроническая тотальная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона).

Основной *причиной* служит разрушение ткани коры надпочечников в результате иммунной аутоагрессии, туберкулезного поражения, метастазов опухолей, амилоидоза.

Проявлениях

- мышечная слабость, утомляемость;

- артериальная гипотензия;
- полиурия;
- гипогидратация организма и гемоконцентрация в результате снижения объема жидкости в сосудистом русле, приводящего к гиповолемии;
- гипогликемия;
- гиперпигментация кожи и слизистых оболочек вследствие повышения секреции аденогипофизом АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона, так как оба гормона стимулируют образование меланина. Характерна для первичной надпочечниковой недостаточности, при которой гипофиз не поражен.

Болезни, обусловленные гиперфункцией мозгового вещества надпочечников.

Причины: опухоли из хромоаффинных клеток мозгового вещества — доброкачественные (феохромоцитомы) и реже злокачественные (феохромобластомы). Феохромоцитомы вырабатывают избыток катехоламинов, в основном норадреналина.

Проявления гиперкатехоламинемии:

- артериальная гипертензия;
- острые гипотензивные реакции с кратковременной потерей сознания в результате ишемии мозга (обморок), развивающиеся на фоне артериальной гипертензии, бледность, потливость, мышечная слабость, утомляемость;
- катехоламиновые гипертензивные кризы — периоды значительного повышения уровня артериального давления (систолического до 200 мм рт. ст. и выше);
- нарушения ритма сердца в виде синусовой тахикардии и экстрасистолии;
- гипергликемия и гиперлипидемия.

Недостаточность уровня или эффектов катехоламинов надпочечников как самостоятельная форма патологии не наблюдается, что обусловлено парностью надпочечников и их высокими компенсаторно-приспособительными возможностями.

Лекция 7

Общая характеристика щитовидной железы. Анатомическое строение и гистологические данные.

Имеет две доли, расположенные по обе стороны от трахеи и соединенные спереди от нее полоской железистой ткани – перешейком, который находится на уровне 3-4-го хряща трахеи.

Железа хорошо кровоснабжена. Она покрыта плотной капсулой, которая связана с соседними органами и поэтому может двигаться при глотании и речи, что хорошо заметно при гипертрофии щитовидной железы.

Щитовидная железа вырабатывает следующие гормоны: **тироксин, трийодтиронин, тирокальцитонин**. Первые два гормона регулируют основной обмен, последний - обмен кальция и фосфора. Гормоны щитовидной железы попадают в ток крови непосредственно или через лимфатическую систему.

Секреторную активность щитовидной железы регулирует *тиреотропный гормон* передней доли гипофиза. В свою очередь, гормоны щитовидной железы регулируют обмен веществ в органах и тканях.

Гипосекреция (гипотиреоз). Врожденная недостаточность секреции гормонов железы приводит к развитию *кретинизма*. Это заболевание проявляется задержкой умственного и физического развития. У взрослого человека недостаточность гормонов железы приводит к развитию *микседемы*, заболевания, характеризующегося снижением основного обмена, увеличением веса, сонливостью, замедленным мышлением и речью. Кожа больного становится влажной, подкожная

клетчатка утолщается, волосы истончаются или выпадают. Температура тела понижается, а пульс урежается.

Гиперсекреция. Увеличение железы и повышенная выработка гормонов — *гипертиреоз* проявляется симптомами, противоположными микседеме. Больной быстро теряет вес, его нервная система становится неустойчивой, пульс учащается. Характерным симптомом гипертиреоза является *экзофтальм* (симптом Греффе), когда глазные яблоки выпячиваются наружу. Своевременно начатое лечение препятствует развитию указанных выше признаков заболевания.

Паращитовидные железы.

В количестве 4-х располагаются позади долей щитовидной железы, в её капсуле, по два с каждой стороны. Они вырабатывают гормон — *паратгормон*, который регулирует обмен кальция и фосфора. Кальций необходим для нормальной нервной и мышечной деятельности организма, и поэтому его недостаток в крови вызывает судороги. Это явление называется **тетания**.

Лекция 8

Патология щитовидной железы.

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа является компонентом системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа. Паренхима щитовидной железы состоит из трех видов клеток: А-, В- и С-клеток.

- *А-клетки*, или *фолликулярные*, вырабатывают йодсодержащие гормоны. Они составляют большую часть массы железы.
- *В-клетки* продуцируют биогенные амины (например, серотонин).
- *С-клетки* синтезируют гормон кальцитонин и некоторые другие пептиды.

Структурной единицей щитовидной железы является фолликул — полость, выстланная А— и С-клетками и заполненная коллоидом.

Щитовидная железа вырабатывает йодсодержащие и пептидные гормоны, регулирующие физическое, психическое и половое развитие организма.

Йодсодержащие гормоны — трийодтиронин и тироксин. Рецепторы тиреоидных гормонов имеются практически у всех клеток организма.

Пептидные гормоны (кальцитонин, катакальцин и др.) синтезируются С-клетками. Увеличение содержания кальцитонина в крови происходит при опухолях щитовидной железы и при почечной недостаточности, сопровождающейся нарушением реабсорбции кальция в канальцах почек.



Рис. 77. Зоб.

Многочисленные заболевания щитовидной железы, характеризующиеся изменением уровня или эффектов йодсодержащих гормонов, объединяют в две группы: гипертиреозы и гипотиреозы.

Гипертиреозы, или **тиреотоксикоз**, характеризуются избытком эффектов йодсодержащих гормонов в организме. При развитии гипотиреозов наблюдается недостаточность эффектов этих гормонов.

Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся гипертиреозом.

Эти болезни возникают при нарушении деятельности самой железы или в результате расстройства функций гипофиза или гипоталамуса. Наибольшее значение среди этих болезней имеют зоб (струма) и опухоли.

Зоб (струма) — узловатое или диффузное разрастание ткани щитовидной железы (рис. 77).

Виды зоба.

По распространенности:

- эндемический зоб, причиной которого является недостаток йода в воде и пище в некоторых регионах (в нашей стране ряд районов Урала и Сибири);
- sporadический зоб, возникающий у жителей неэндемических районов.

По морфологии:

- диффузный зоб, характеризующийся равномерным разрастанием ткани железы;
- узловатый зоб, при котором разрастающаяся ткань железы образует плотные узловатые образования различной величины;
- коллоидный зоб, который отличается накоплением в фолликулах коллоида;
- паренхиматозный зоб, который характеризуется разрастанием эпителия фолликулов при почти полном отсутствии коллоида.

Диффузный токсический зоб (базедова болезнь) составляет более 80 % случаев гипертиреоза. Встречается обычно после 20— 50 лет. женщины болеют в 5—7 раз чаще мужчин.

Причины:

- наследственная предрасположенность;
- повторяющиеся психические травмы (стресс), вызывающие активацию гипоталамуса и симпатико-адреналовой системы, что приводит к интенсивному образованию гормонов щитовидной железы.

Патогенез.

Начальным звеном патогенеза является наследуемый генетический дефект лимфоцитов, обуславливающий синтез плазматическими клетками большого количества «аутоагрессивных» иммуноглобулинов. Особенность этих иммуноглобулинов заключается в способности специфически взаимодействовать с рецепторами для ТТГ на А-клетках эпителия фолликулов, стимулировать образование и инкрецию ими в кровь трийодтиронина, избыточное количество которого вызывает гипертиреоз или даже тиреотоксикоз. Чем больше аутоагрессивных иммуноглобулинов в крови, тем тяжелее тиреотоксикоз, характеризующийся значительным изменением обмена веществ: повышением уровня окислительных процессов, основного обмена и температуры тела, что приводит к резкому повышению чувствительности организма к гипоксии. Усиливается распад гликогена, белков и жиров, возникает гипергликемия, нарушается водный обмен.

Морфология.

Зоб обычно диффузный, иногда узловатый. Гистологически он характеризуется сосочковыми разрастаниями эпителия фолликулов и лимфоплазмочитарной инфильтрацией стромы. В фолликулах очень мало коллоида.

Вследствие нарушения водного обмена в мышце сердца развивается вакуольная дистрофия, сердце увеличивается в размерах; в печени наблюдается серозный отек и в последующем — склероз; нередко дистрофические изменения нервной ткани, в том числе головного мозга (тиреотоксический энцефалит). Нарушения деятельности нервной системы и мышц обусловлены возникающим дефицитом АТФ, истощением в мышцах запаса гликогена и другими расстройствами обмена веществ.

Клиническая картина.

У больных появляется характерная триада — зоб, пучеглазие (экзофтальм) и тахикардия. Больные худеют, они легко возбудимы, беспокойны; характерны быстрая смена настроения, суетливость, утомляемость, дрожание пальцев

рук, повышение рефлексов. Тахикардия связана с активацией симпатико-адреналовой системы. У больных отмечаются одышка, повышение систолического артериального давления, полиурия.

Гипотиреоидные состояния (гипотиреозы) характеризуются недостаточностью эффектов йодсодержащих гормонов в организме. Встречаются у 0,5—1 % населения, в том числе у новорожденных.

Причины.

Различные этиологические факторы могут вызывать гипотиреоз, действуя либо непосредственно на щитовидную железу, гипофиз, гипоталамические центры, либо снижая чувствительность клеток-мишеней к тиреоидным гормонам.

К числу наиболее часто встречающихся заболеваний, в основе которых лежит гипотиреоз, относятся кретинизм и микседема.

Кретинизм — форма гипотиреоза, наблюдающаяся у новорожденных и в раннем детском возрасте.

Патогенез болезни связан с дефицитом гормонов трийодтиронина и тироксина.

Основные проявления: отставание детей раннего возраста в физическом и умственном развитии. У больных карликовый рост, грубые черты лица, что обусловлено отеком мягких тканей; большой язык, который часто не вмещается во рту; широкий плоский «квадратный» нос с западением его спинки; далеко расставленные друг от друга глаза; большой живот, нередко с наличием пупочной грыжи, что свидетельствует о слабости мускулатуры.

Микседема — тяжелая форма гипотиреоза, развивающаяся, как правило, у взрослых, а также у детей старшего возраста.

Характерным признаком микседемы является отек кожи и подкожной клетчатки, при котором после надавливания на ткань не образуется ямка (слизистый отек).

Причиной микседемы является недостаточность эффектов тиреоидных гормонов в результате первичного поражения щитовидной железы (в 90% случаев), реже — вторичного (травма, хирургическое удаление большей части железы, воспаление, введение препаратов, нарушающих синтез гормонов, дефицит йода и др.), а также при нарушении функции аденогипофиза и гипоталамуса.

Патогенез.

Существо характерного для болезни слизистого отека состоит в накоплении воды не только во внеклеточной, но и во внутриклеточной среде вследствие изменения свойств белков кожи и подкожной жировой клетчатки. При недостатке гормонов щитовидной железы происходит превращение белков в муциноподобное вещество, имеющее высокую гидрофильность. Развитию отека способствует задержка воды в организме вследствие усиления ее реабсорбции в почечных канальцах при недостатке тиреоидных гормонов.

У больных снижены частота сердечных сокращений и систолическое артериальное давление. Окислительные процессы ослаблены, понижены основной обмен и температура тела. Уменьшается распад гликогена, белков и жиров; в крови отмечается гипогликемия. Усиливается и ускоряется развитие атеросклероза и коронарной недостаточности вследствие ослабления распада жиров, особенно холестерина.

Клиническая картина.

Характерны внешний вид и поведение больного: одутловатое лицо, сухая, холодная на ощупь кожа, припухшие веки, суженные глазные щели. Типичны вялость, апатия, сонливость, отсутствие интереса к окружающему, ослабление памяти. Мышечный тонус снижен, ослаблены рефлексы, больные быстро утомляются. Все эти изменения связаны с ослаблением возбудительных процессов в ЦНС и нарушением обмена веществ.

Исход. Исходом микседемы, крайне тяжелым, нередко смертельным, является *гипотиреоидная*, или *микседематозная кома*. Она может быть

конечным этапом любой разновидности гипотиреоза при его неадекватном лечении или у нелеченых больных.

Лекция 9

Морфология околощитовидных желез. Паратгормон, строение, физико – химическое значение.

В количестве 4-х располагаются позади долей щитовидной железы, в её капсуле, по два с каждой стороны. Они вырабатывают гормон - ***паратгормон***, который регулирует обмен кальция и фосфора. Кальций необходим для нормальной нервной и мышечной деятельности организма, и поэтому его недостаток в крови вызывает судороги. Это явление называется **тетания**.

Паращитовидные железы расположены на задней поверхности щитовидной железы под её капсулой. Функция желёз - синтез и секреция паратиреокина (ПТГ). ПТГ вместе с кальцитонином и катакальцином, а также витамином D регулирует обмен кальция и фосфатов. Различные заболевания, обусловленные изменением уровня или эффектов ПТГ, могут быть рассмотрены как относящиеся к состояниям гиперпаратиреоидным (гиперпаратиреозы) или гипопаратиреоидным (гипопаратиреозы).

Гиперпаратиреозы

Гиперпаратиреозы характеризуются повышением содержания ПТГ в сыворотке крови или увеличением эффектов ПТГ. Различают первичные (железистые), вторичные (гиперкальциемические) и третичные гиперпаратиреозы, а также псевдогиперпаратиреоз. **Первичный гиперпаратиреоз** обусловлен патологией самих паращитовидных желёз. Причины: автономно функционирующая аденома, первичная гиперплазия желёз, карцинома паращитовидной железы. **Вторичный гиперпаратиреоз** обусловлен длительной гипокальциемией, как правило, в сочетании с гиперфосфатемией. Это приводит к гиперфункции и гиперплазии паращитовидных желёз. Причины:

♦ Заболевания почек, приводящие к гипокальциемии (наиболее частая причина): хроническая почечная недостаточность, тубулопатии и почечный рахит.

♦ Патология кишечника: синдром мальабсорбции, стеаторея.

♦ Патология костной ткани: остеомалация, деформирующая остеодистрофия (болезнь Педжета).

♦ Гиповитаминоз D.

Третичный гиперпаратиреоз обусловлен длительно протекающим вторичным гиперпаратиреозом. Последний приводит к развитию аденомы (или аденом), приобретающей свойство автономного функционирования и гиперпродукции ПТГ. В этих условиях разрушается обратная связь между уровнем Ca^{2+} в крови и секрецией ПТГ. **Псевдогиперпаратиреоз** - гиперпродукция ПТГ эктопическими опухолями. Наблюдается при семейном полиэндокринном аденоматозе и паранеопластических синдромах.

Гипопаратиреозы

Гипопаратиреозидные состояния характеризуются снижением содержания в крови или выраженности эффектов ПТГ в организме.

Причины и виды гипопаратиреоза

Различают гипопаратиреоз железистый и внежелезистый (псевдогипопаратиреоз).

- Первичный (железистый) гипопаратиреоз обусловлен отсутствием, повреждением или удалением паращитовидных желёз.

- Внежелезистый (периферический) гипопаратиреоз называют также псевдогипопаратиреозом. Примером является болезнь Олбрайта - наследуемое заболевание, характеризующееся резистентностью органов-мишеней к ПТГ.

Проявления гипопаратиреоза

- Гипокальциемия, как правило, сочетающаяся с гиперфосфатемией. Причины: нарушение всасывания Ca^{2+} в кишечнике, торможение

мобилизации Ca^{2+} из костей, уменьшение реабсорбции Ca^{2+} в канальцах почек.

- Повышение нервно-мышечной возбудимости: тетанус и судороги.
- ◆ Тетанус - состояние длительного напряжения мышц, обычно сгибателей конечностей, в тяжёлых случаях - мышц лица.
- ◆ Судороги - непроизвольное сокращение групп мышц, сменяющееся их расслаблением (клонические судороги), либо продолжающееся в течение длительного времени (тонические судороги). Сопровождаются сильной болью.
- Расстройства функций органов, тканей и их физиологических систем.
- ◆ Нервно-психические нарушения: повышенная нервная возбудимость (проявляется положительными симптомами Хвостека и Труссо), психические расстройства (бессонница, депрессия, приступы тоски, развитие невротических состояний).
- ◆ Расстройства кровообращения: нарушение центральной, органно-тканевой и микрогемодикуляции вследствие изменения сердечного выброса, колебаний тонуса артериол, изменений ОЦК.
- ◆ Нарушения дыхания: альвеолярная гиповентиляция, иногда асфиксия (при ларингоспазме, бронхоспазме).
- ◆ Расстройства функций пищеварения: нарушения глотания, пилороспазм, рвота, боли в животе, запоры, сменяющиеся поносами.
- ◆ Нарушения мочеиспускания. Наблюдаются при спазме мышц мочевого пузыря.
- ◆ Катаракта. Обусловлена кальцификацией хрусталика при длительном течении гипопаратиреоза.

Лекция 10

Характеристика поджелудочной железы. Гормоны поджелудочной железы. Инсулин, синтез и химическое строение

Относится к железам со смешанной функцией. Эндокринной частью поджелудочной железы являются **островки Лангерганса**, расположенные преимущественно в хвостовой части железы. Бета-клетки островков Лангерганса образуют гормон **инсулин**, альфа-клетки синтезируют **глюкагон**. **Инсулин** принимает участие в регуляции углеводного обмена. Под действием гормона происходит уменьшение концентрации сахара в крови – возникает гипогликемия. Образование инсулина регулируется уровнем глюкозы в крови. Гипергликемия приводит к увеличению поступления инсулина в кровь. Гипогликемия уменьшает образование и поступление гормона в сосудистое русло.

Недостаточность внутрисекреторной функции поджелудочной железы приводит к развитию **сахарного диабета**, основными проявлениями которого являются: гипергликемия, глюкозурия (сахар в моче), полиурия (увеличенное выделение мочи), полифагия (повышенный аппетит), полидипсия (повышенная жажда).

Глюкагон участвует в регуляции углеводного обмена. По характеру своего действия на обмен углеводов он является антагонистом инсулина. Под влиянием глюкагона происходит расщепление гликогена в печени до глюкозы. В результате этого концентрация глюкозы в крови повышается. Кроме того, глюкагон стимулирует расщепление жира в жировой ткани.

Регуляция секреции глюкагона. На образование глюкагона в альфа-клетках островков Лангерганса оказывает влияние количество глюкозы в крови. При повышенном содержании глюкозы в крови происходит торможение секреции глюкагона, при пониженном — увеличение. На образование глюкагона оказывает влияние и гормон передней доли гипофиза — соматотропин, он повышает активность альфа-клеток, стимулируя образование глюкагона.

Регуляция желез внутренней секреции осуществляется сложным нейрогуморальным путём. Основная роль в этом принадлежит комплексу гипофиз-гипоталамус (часть промежуточного мозга). Гипоталамус оказывает

два вида влияния: либо по нисходящим нервным путям, либо через гипофиз (гуморальный путь). Важнейшим фактором, влияющим на образование гормонов, является состояние регулируемых ими процессов и уровня концентрации тех или иных веществ в крови.

Поджелудочная железа выполняет, помимо экскреторной, важную инкреторную функцию, обеспечивающую нормальное течение обмена веществ в тканях. В а-клетках поджелудочной железы вырабатывается гормон *глюкагон*, а в р-клетках островкового аппарата — *инсулин*.

- *Инсулин* усиленно вырабатывается при увеличении уровня глюкозы в крови, - повышает утилизацию глюкозы тканями и одновременно увеличивает запас источников энергии в форме гликогена и жиров. Инсулин обеспечивает активный процесс транспорта глюкозы из внеклеточной среды в клетку. В самой клетке он повышает активность важного фермента гексокиназы, в результате чего из глюкозы образуется глюкозо-6-фосфат. Именно в этой форме глюкоза вступает в различные метаболические превращения в клетке. Инсулин стимулирует синтез гликогена и тормозит его распад, повышая запас гликогена в тканях, прежде всего в печени и мышцах.
- *Глюкагон* относится к группе контринсулярных гормонов: стимулирует распад гликогена, тормозит его синтез и вызывает гипергликемию.

Болезни, сопровождающиеся гиперфункцией островкового аппарата поджелудочной железы

Повышение уровня инсулина в организме возникает при гормонопродуцирующей опухоли р-клеток поджелудочной железы — **инсуломе**; при передозировке инсулина, используемого для лечения сахарного диабета; при некоторых опухолях мозга. Это состояние проявляется *гипогликемией*, вплоть до развития *гипогликемической комы*.

Выделяют абсолютную и относительную недостаточность островкового аппарата. При абсолютной недостаточности поджелудочная железа не вырабатывает или вырабатывает мало инсулина. В организме возникает дефицит этого гормона. При относительной недостаточности количество вырабатываемого инсулина является нормальным.

Сахарный диабет — хроническое заболевание, обусловленное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, приводящей к нарушению всех видов обмена веществ (прежде всего углеводного, проявляющегося *гипергликемией*), поражению сосудов (*ангиопатии*), нервной системы (*нейропатии*) и патологическим изменениям в различных органах и тканях.

Сахарным диабетом в мире страдают свыше 200 млн человек, причем наблюдается постоянная тенденция роста заболеваемости на 6—10 %, особенно в промышленно развитых странах. В России за последние 15 лет количество больных сахарным диабетом увеличилось в 2 раза и в некоторых регионах достигает 4 % от всего населения, а среди людей старше 70 лет даже превышает 10%.

Классификация сахарного диабета.

- **Сахарный диабет I типа** — инсулинозависимый, развивается в основном у детей и подростков (*юношеский диабет*) и обусловлен гибелью β -клеток островков Лангерганса.
- **Сахарный диабет II типа** — инсулиннезависимый, развивается у взрослых, чаще после 40 лет, и обусловлен как недостаточной функцией β -клеток, так и инсулиновой резистентностью (невосприимчивостью к инсулину) тканей.

Причины болезни: наследственная неполноценность β -клеток островков, нередко также склеротические изменения в поджелудочной железе, развивающиеся по мере старения человека, иногда — психическая травма. Развитию сахарного диабета может способствовать неумеренное

потребление углеводов. Существенное значение может иметь изменение *антигенных свойств* инсулина при его нормальной физиологической активности. В этом случае в организме образуются антитела, связывающие инсулин и предупреждающие его поступление в ткань. Важное значение может иметь увеличение инактивации инсулина под влиянием фермента *инсулиназы*, которая активируется СТГ гипофиза.

Сахарный диабет может возникать при значительном увеличении гормонов, снижающих действие инсулина и вызывающих гипергликемию. При длительном избытке контринсулярных гормонов относительная недостаточность инсулина может перейти в абсолютную вследствие истощения β -клеток островкового аппарата под влиянием гипергликемии.

Патогенез. Характерным для сахарного диабета является повышение уровня глюкозы в крови (гипергликемия), которое может достигать до 22 ммоль/л и более при норме 4,2—6,4 ммоль/л.

Гипергликемия обусловлена нарушением поступления глюкозы в клетки, ослаблением использования ее тканями, снижением синтеза и увеличением распада гликогена и усилением синтеза глюкозы из белков и жиров. В нормальных условиях в почечных канальцах происходит полная реабсорбция глюкозы в кровь. Максимальная концентрация глюкозы в плазме крови и первичной моче, при которой она полностью реабсорбируется, составляет 10,0—11,1 ммоль/л. При концентрации выше этого уровня (порог выведения для глюкозы) избыток ее выделяется с мочой. Это явление носит название «*глюкозурия*». Глюкозурия связана не только с гипергликемией, но также и со снижением почечного порога выведения, так как процесс реабсорбции глюкозы может происходить нормально только при превращении ее в эпителии почечных канальцев в глюкозо-6-фосфат. При сахарном диабете этот процесс нарушается. В связи с усиленным распадом жиров образуются кетокислоты; при накоплении их в крови у больных

развивается гиперкетонемия. Характерным для сахарного диабета является также увеличение в крови уровня холестерина.

Гипергликемия приводит к повышению осмотического давления плазмы крови, что в свою очередь вызывает потерю тканями воды (дегидратация); это сопровождается жаждой, увеличением потребления воды и соответственно полиурией. Повышение уровня глюкозы во вторичной моче и ее осмотического давления снижает реабсорбцию воды в канальцах, вследствие чего возрастает диурез. Гиперкетонемия способствует возникновению ацидоза и вызывает интоксикацию организма.

Патологическая анатомия.

Морфологические изменения при сахарном диабете представлены достаточно ярко. Поджелудочная железа несколько уменьшена в размерах, склерозирована. Часть островкового аппарата атрофируется и склерозирована, сохранившиеся островки подвергаются гипертрофии.

Патология сосудов связана с нарушением углеводного, белкового и жирового обмена. В крупных артериях развиваются ***атеросклеротические изменения***, а в сосудах микроциркуляторного русла возникают повреждения их базальных мембран, пролиферация эндотелия и перителлия. Все эти изменения заканчиваются склерозом сосудов всего микроциркуляторного русла — ***микроангиопатия***. Она приводит к поражению головного мозга, пищеварительного тракта, сетчатки глаз, периферической нервной системы. Наиболее глубокие изменения микроангиопатия вызывает в почках. Вследствие повреждения базальных мембран и повышенной проницаемости капилляров клубочков на капиллярных петлях выпадает фибрин, что приводит к гиалинозу клубочков. Развивается ***диабетический гломерулосклероз***. Клинически он характеризуется протеинурией и, отеками, артериальной гипертензией. Печень при сахарном диабете увеличена в размерах, в гепатоцитах отсутствует гликоген, развивается их жировая

дистрофия. Инфильтрация липидами отмечается также в селезенке, лимфатических узлах.

Варианты течения и осложнения сахарного диабета.

У людей разного возраста сахарный диабет имеет особенности и протекает по-разному. У лиц молодого возраста заболевание характеризуется злокачественным течением, у стариков — относительно доброкачественным. При сахарном диабете возникают разнообразные осложнения. Возможно развитие диабетической комы. Диабетический гломерулосклероз осложняет сахарный диабет развитием уремии. В результате макроангиопатии могут возникать тромбоз сосудов конечностей и гангрена. **Снижение сопротивляемости организма** часто проявляется активацией гнойной инфекции в виде фурункулов, пиодермии, пневмонии, иногда сепсиса. Указанные осложнения сахарного диабета являются наиболее частыми причинами смерти больных.

Лекция 11

Общая характеристика надпочечников и их развитие в филогенезе.

Надпочечники - это эндокринные железы, которые состоят из двух частей - коркового и мозгового вещества, обладающих различным происхождением, структурой и функцией.

Снаружи надпочечники покрыты соединительнотканной капсулой, в которой различаются два слоя - наружный (плотный) и внутренний (более рыхлый). От капсулы в корковое вещество отходят тонкие трабекулы, несущие сосуды и нервы.

Корковое вещество надпочечников занимает большую часть железы и выделяет кортикостероиды - группу гормонов, влияющих на различные виды обмена, иммунную систему, течение воспалительных процессов. Функция коры надпочечников контролируется адренокортикотропным гормоном гипофиза (АКТГ), а также гормонами почек - ренин-ангиотензиновой системой.

В мозговом веществе продуцируются катехоламины (адреналин, или эпинефрин, и норадреналин, или норэпинефрин), которые влияют на быстроту сердечных сокращений, сокращение гладких мышц и метаболизм углеводов и липидов.

Развитие надпочечников проходит в несколько этапов.

Закладка корковой части появляется на 5-й неделе внутриутробного периода в виде утолщений целомического эпителия. Эти эпителиальные утолщения собираются в компактное интерреналовое тело, - зачаток первичной (фетальной) коры надпочечников. С 10-й недели внутриутробного периода клеточный состав первичной коры постепенно замещается и дает начало дефинитивной коре надпочечников, окончательное формирование которой происходит в течение первого года жизни.

Мозговая часть надпочечников закладывается у зародыша человека на 6-7-й неделе внутриутробного периода. Из общего зачатка симпатических ганглиев, располагающегося в аортальной области, выселяются нейробласты.

Корковое вещество надпочечников

Корковые эндокриноциты образуют эпителиальные тяжи, ориентированные перпендикулярно к поверхности надпочечника. Промежутки между эпителиальными тяжами заполнены рыхлой соединительной тканью, по которой проходят кровеносные капилляры и нервные волокна, оплетающие тяжи.

В коре надпочечника имеются три основные зоны: клубочковая, пучковая и сетчатая. В них синтезируются и выделяются различные группы кортикостероидов - соответственно: **минералокортикоиды, глюкокортикоиды и половые стероиды**

Поверхностная, клубочковая зона образована мелкими корковыми эндокриноцитами, которые формируют округлые арки - "клубочки". В клубочковой зоне вырабатываются минералокортикоиды, главным из которых является альдостерон.

Основная функция минералокортикоидов - поддержание гомеостаза электролитов в организме. Минералокортикоиды влияют на реабсорбцию и экскрецию ионов в почечных канальцах. В частности, альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия, хлора, бикарбоната и усиливает экскрецию ионов калия и водорода.

Между клубочковой и пучковой зонами располагается узкая прослойка мелких малоспециализированных клеток. Она называется промежуточной. Предполагается, что размножение клеток данной прослойки обеспечивает пополнение и регенерацию пучковой и сетчатой зон.

Средняя, пучковая зона занимает среднюю часть эпителиальных тяжей и наиболее выражена. Тяжи клеток разделены синусоидными капиллярами. Кортиковые эндокриноциты этой зоны крупные, оксифильные, кубической или призматической формы. В цитоплазме этих клеток содержится большое количество липидных включений, хорошо развита гладкая ЭПС, митохондрии имеют характерные тубулярные кристы.

В пучковой зоне вырабатываются глюкокортикоидные гормоны: кортикостерон, кортизон и гидрокортизон (кортизол). Они влияют на метаболизм углеводов, белков и липидов и усиливают процессы фосфорилирования.

Третья, сетчатая зона коры надпочечников.

В ней эпителиальные тяжи разветвляются, формируя рыхлую сеть. В сетчатой зоне вырабатываются половые стероидные гормоны, имеющие андрогенное действие. Поэтому опухоли коры надпочечников у женщин нередко оказываются причиной вирилизма (развития вторичных половых признаков мужского пола, в частности роста усов и бороды, изменения голоса).

Мозговое вещество надпочечников

Мозговое вещество отделено от коркового вещества тонкой прерывистой прослойкой соединительной ткани. В мозговом веществе

синтезируются и выделяются гормоны "острого" стресса - катехоламины, - т.е. адреналин и норадреналин.

Эта часть надпочечников образована скоплением сравнительно крупных клеток округлой формы - хромаффиноцитов, или феохромоцитов, между которыми находятся особые кровеносные сосуды - синусоиды.

Возрастные изменения в надпочечниках

Кора надпочечников у человека достигает полного развития в возрасте 20-25 лет, когда соотношение ширины ее зон (клубочковой к пучковой к сетчатой) приближается к значению 1:9:3. После 50 лет ширина коры начинает уменьшаться. В корковых эндокриноцитах постепенно уменьшаются количество липидных включений, а соединительнотканые прослойки между эпителиальными тяжами утолщаются. После 40 лет отмечается некоторая гипертрофия хромаффиноцитов, но лишь в преклонном возрасте в них наступают атрофические изменения, ослабевает синтез катехоламинов, а в сосудах и строме мозгового вещества обнаруживаются признаки склероза.

Васкуляризация. У мозгового и коркового вещества надпочечника имеется общее кровоснабжение. Артерии, входящие в надпочечник, разветвляются на артериолы, образующие густую субкапсулярную сеть, от которой отходят капилляры, снабжающие кровью кору. Их эндотелий фенестрирован, что облегчает поступление кортикальных стероидных гормонов из корковых эндокриноцитов в ток крови. Из сетчатой зоны капилляры вступают в мозговую часть, где принимают вид синусоидов и сливаются в венулы, которые переходят в венозное сплетение мозгового вещества.

Лекция 12

Гистологическое строение мозгового и коркового отделов надпочечников, роль их гормонов в организме.

Парные железы, расположенные над верхними концами почек. Масса обеих желез по 15 г. В каждой железе имеется плотная соединительно-тканная капсула, проникающая внутрь железы и делящая её на два слоя; наружный - **корковое вещество** и внутренний - **мозговое вещество**.

Гормоны коркового вещества – **кортикостероиды** вырабатывают 3 зоны:

Клубочковая зона, самая поверхностная, вырабатывает гормоны – **минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон)**, которые влияют на водно-солевой обмен, тем самым действуя на почки. Избыток этих гормонов приводит к задержке воды и повышению АД, а их недостаток - к обезвоживанию организма.

Пучковая зона (средняя) выделяет гормоны - **глюкокортикоиды (кортизон и кортикостерон)**, которые являются мощными иммунодепрессантами (подавляют воспалительные реакции) и десенсебилизаторами (подавляют аллергические проявления). Также глюкокортикоиды влияют на углеводный обмен, стимулируют синтез гликогена в мышцах, тем самым повышая работоспособность. Особенно велика роль их при больших мышечных напряжениях, действии сверхсильных раздражителей, недостатке кислорода. В подобных условиях вырабатывается большое количество глюкокортикоидов, которые обеспечивают приспособление организма к этим чрезвычайным условиям (стресс-реакция).

3. **Сетчатая зона** вырабатывает половые гормоны - **андрогены** (мужские) и **эстрогены** и **прогестерон** (женские). Они влияют на развитие скелета и формирование вторичных половых признаков. Выработка гормонов противоположного пола тормозится половыми железами. Поэтому при кастрации (удаление половых желез) развиваются вторичные половые признаки противоположного пола. Те же явления наблюдаются при гиперфункции сетчатой зоны.

Гиперфункция надпочечников приводит к развитию **бронзовой**, или **адиссоновой** болезни.

Она характеризуется, кроме бронзовой окраски кожи (отсюда название), резким похуданием, мышечной слабостью, гипотонией.

Мозговое вещество надпочечников вырабатывает катехоламины - **адреналин** и **норадреналин**. Главный гормон - **адреналин** - имеет широкий диапазон действия. Он оказывает влияние на ССС, в частности сужает сосуды, тормозит движения пищеварительного тракта, вызывает расширение зрачка, восстанавливает работоспособность утомлённых мышц, усиливает углеводный обмен, суживает сосуды кожи и другие периферические сосуды. Выход адреналина в кровь связан и с возбуждением симпатической нервной системы. При различных экстремальных состояниях (охлаждение, чрезмерное мышечное напряжение, боль, ярость, страх – стресс-реакция) в крови увеличивается содержание адреналина.

Второй гормон - **норадреналин** - способствует поддержанию тонуса кровеносных сосудов. Норадреналин, кроме того, вырабатывается в синапсах и участвует в передаче возбуждения с симпатических нервных волокон на иннервируемые органы.

Недостатка катехоламинов в крови не наблюдается, так как они могут вырабатываться в организме другими хромофильными тканями. Избыток их возникает при опухолях надпочечников и при резко увеличенной выработке этих гормонов. В результате возникает, беспредельная нагрузка на ССС, АД достигает более 300 мм рт. ст.

Надпочечники — парные эндокринные железы, расположенные у верхних полюсов почек и состоящие из коркового (коры) и мозгового вещества.

Основные функции надпочечников.

В коре надпочечников синтезируется 3 группы стероидных гормонов: глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые стероиды.

- **Глюкокортикоиды** оказывают влияние на углеводный обмен, обладают противовоспалительным действием и снижают активность иммунной системы.

- **Минералокортикоиды** (у человека в основном альдостерон) регулируют обмен электролитов, прежде всего ионов натрия и калия.
- **Половые стероиды** (андрогены и эстрогены) определяют развитие вторичных половых признаков, а также стимулируют синтез нуклеиновых кислот и белка.
- **Болезни, обусловленные гиперфункцией коры надпочечников (гиперкортицизм)**, связаны с повышением содержания в крови кортикостероидов и проявляется гиперальдостеронизмом и синдромом Иценко—Кушинга.
- **Гиперальдостеронизм** обычно связан с развитием альдостеромы — опухоли коркового вещества надпочечников. Характерны задержка натрия в плазме и гипернатриемия. Повышается артериальное давление, появляются аритмии сердца.
- **Синдром Иценко—Кушинга** развивается, как правило, при опухоли коркового вещества надпочечника, что сопровождается избытком глюкокортикоидов. Характерно ожирение с отложением жира на лице, шее, в области верхнего плечевого пояса. У больных повышаются артериальное давление и уровень глюкозы в крови, часто повышена температура тела. Вследствие угнетения иммунной системы снижается устойчивость к инфекциям. У мальчиков ускорено и не соответствует возрасту развитие вторичных половых признаков, но первичные половые признаки и поведение отстают в развитии. У девочек появляются черты мужского телосложения.

Болезни, обусловленные гипофункцией коры надпочечников, или надпочечниковой недостаточностью. В зависимости от масштаба поражения надпочечников выделяют 2 разновидности надпочечниковой недостаточности: тотальную и парциальную.

Тотальная надпочечниковая недостаточность обусловлена дефицитом всех гормонов коры надпочечника — глюкоминерало кортикоидов и андрогенных

стероидов. При этом отмечается нормальный уровень катехоламинов, продуцирующихся мозговым веществом надпочечников.

Парциальная надпочечниковая недостаточность — недостаточность какого-либо одного класса гормонов коры надпочечников, чаще всего — минерало- или глюкокортикоидов.

В зависимости от характера течения выделяют острую и хроническую тотальную недостаточность коры надпочечников.

Острая тотальная недостаточность коры надпочечников.

Ее ***причины:***

- Прекращение введения в организм кортикостероидов после длительного их применения с лечебной целью. Развивающееся при этом состояние обозначают как *синдром отмены кортикостероидов* или *ятрогенную надпочечниковую недостаточность*. Обусловлена продолжительным угнетением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и атрофией коры надпочечников.
- Повреждение коры обоих надпочечников, например при падении с большой высоты, двустороннем кровоизлиянии в ее ткань при тромбгеморратическом синдроме, молниеносно протекающем сепсисе.
- Удаление надпочечника, пораженного гормонопродуцирующей опухолью. Однако недостаточность развивается только при гипо- или атрофии коркового вещества второго надпочечника.

Проявления:

- острая гипотензия;
- нарастающая недостаточность кровообращения, обусловленная острой сердечной недостаточностью, снижением тонуса мышц артериальных сосудов, уменьшением массы циркулирующей крови в связи с ее депонированием. Как правило, острая тяжелая недостаточность кровообращения является причиной смерти большинства больных.

Хроническая тотальная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона).

Основной *причиной* служит разрушение ткани коры надпочечников в результате иммунной аутоагрессии, туберкулезного поражения, метастазов опухолей, амилоидоза.

Проявлениях

- мышечная слабость, утомляемость;
- артериальная гипотензия;
- полиурия;
- гипогидратация организма и гемоконцентрация в результате снижения объема жидкости в сосудистом русле, приводящего к гиповолемии;
- гипогликемия;
- гиперпигментация кожи и слизистых оболочек вследствие повышения секреции аденогипофизом АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона, так как оба гормона стимулируют образование меланина. Характерна для первичной надпочечниковой недостаточности, при которой гипофиз не поражен.

Болезни, обусловленные гиперфункцией мозгового вещества надпочечников.

Причины: опухоли из хромоаффинных клеток мозгового вещества — доброкачественные (феохромоцитомы) и реже злокачественные (феохромобластомы). Феохромоцитомы вырабатывают избыток катехоламинов, в основном норадреналина.

Проявления гиперкатехоламинемии:

- артериальная гипертензия;
- острые гипотензивные реакции с кратковременной потерей сознания в результате ишемии мозга (обморок), развивающиеся на фоне артериальной гипертензии, бледность, потливость, мышечная слабость, утомляемость;

- катехоламиновые гипертензивные кризы — периоды значительного повышения уровня артериального давления (систолического до 200 мм рт. ст. и выше);
- нарушения ритма сердца в виде синусовой тахикардии и экстрасистолии;
- гипергликемия и гиперлипидемия.

Недостаточность уровня или эффектов катехоламинов надпочечников как самостоятельная форма патологии не наблюдается, что обусловлено парностью надпочечников и их высокими компенсаторно-приспособительными возможностями.

Лекция 13

Адаптационный синдром (стресс - адаптация)

Адаптацио́нный **синдро́м, о́бщий** **адаптацио́нный**
синдро́м (лат. *adaptatio* — «приспособление») — это
совокупность адаптационных реакций человека и животных, возникающие
на значительные по силе и продолжительности неблагоприятные воздействия
— стрессоров (инфекция, резкие
изменения температуры, физическая и психическая травма,
большая мышечная нагрузка, кровопотеря, ионизирующее излучение,
многие фармакологические воздействия и т.д). Термин введён
учёным Гансом Селье в 1936 году.

Начальным актом приспособления организма к необычным условиям
служат рефлекторные процессы (сосудодвигательные, защитные и др.); затем
включаются гуморальные (поступающие с кровью, лимфой и
др.) раздражители такие как адреналин, гистамин и продукты распада
повреждённых тканей. Всё это ведёт к включению механизмов,
обеспечивающих приспособительную реакцию организма, в первую
очередь ретикулярной формации мозга и системы гипоталамус — гипофиз —

надпочечники. Клетки гипоталамуса вырабатывают высвобождающий фактор, под действием которого увеличивается образование и выделение гипофизом в кровь адренокортикотропного гормона, стимулирующего деятельность коры надпочечников (выработку глюкокортикоидов). Одновременно в реакцию вовлекаются и другие гуморальные и нервные механизмы и нервная система в целом.

В развитии адаптационного синдрома выделяют три стадии:

1. Стадия тревоги: продолжается от нескольких часов до двух суток. Включает в себя две фазы – шок и противошок. На первой стадии стрессовой ситуации тело входит в состояние шока, когда температура и кровенное давление существенно снижаются, на последней происходит мобилизация защитных сил организма. В течение первой стадии усиливаются выработка и поступление в кровь гормонов надпочечников — глюкокортикоидов и адреналина.
2. Стадия сопротивляемости: устойчивость организма к различным воздействиям повышена. Физиологические системы организма пытаются восстановить нормальную деятельность. Температура тела и кровенное давление возвращаются к норме. Вторая стадия приводит либо к стабилизации, либо сменяется последней стадией – истощением.
3. Стадия истощения: если стресс отличается интенсивностью или продолжительностью то наступает 3-я стадия, которая может завершиться гибелью организма. Во время 3 стадии организм испытывает слишком большую нагрузку, и снова возникают симптомы первой фазы. Организм больше не способен справиться с ними, в результате чего развивается физическое расстройство (например, язва желудка).

У адаптационного синдрома есть и физиологические признаки: увеличиваются кора надпочечников, уменьшается вилочковая железа, селезёнка и лимфатические узлы, нарушается обмен веществ а также изменяется состав крови (лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения).

ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ (СТРЕСС) — неспецифическая нейрогуморальная реакция организма на действие неадекватных факторов (стрессоров) внешней среды. Термин «общий адаптационный синдром» был предложен канадским ученым Г. Селье (1936), давшим экспериментальное обоснование этого понятия.

О. а. с. или стрессом обычно называют реакции активации гомеостатических механизмов, а процессы, обеспечивающие приспособление организма к деятельности в новых условиях, именуют адаптацией. На любой экстремальный раздражитель (высокая или низкая температура, физические нагрузки, болевые воздействия, инфекция, гипоксия и др.) организм отвечает сложной реакцией. Она состоит из специфической реакции, адекватной данному раздражителю, и общей неспецифической реакции, рассматриваемой как физиологическое (соматическое) проявление О. а. с.

В реакции на непрерывно действующий стрессор выделяют три стадии: тревоги, резистентности и истощения. Они последовательно отражают мобилизацию защитных сил организма, адаптацию к раздражению и убывание (исчерпание) резервных сил организма. В общем плане развития О. а. с. определяется биологической и социальной значимостью раздражителя, реактивностью организма и запасами его «адаптационной энергии».

Важное значение придается информационному содержанию стрессора, субъективной оценке его сигнального значения. Выделяют две категории стрессоров: одни воздействуют непосредственно на ткани, на соматическую часть организма и вызывают состояние физиологического стресса. Другие действуют психогенно, через центральные рецепторы вызывают эмоционально

психические реакции, которые служат причиной эмоционального (психофизиологического) стресса.

Решающее значение имеют состояния, вызванные отрицательными эмоциями, перенапряжением нервных механизмов, обусловленные конфликтными ситуациями. Сигналом к вовлечению нервных механизмов отрицательных эмоций становится рассогласование афферентной модели ожидаемого результата с афферентацией о достижении цели.

Не сами по себе количественные и качественные характеристики стрессора, а его информативное значение, психологическая оценка сигнала как негативного при неподготовленности человека к избеганию или защите определяют возникновение предельных эмоциональных напряжений.

Лекция 14

Образование половых гормонов.

Биосинтез и секреция половых гормонов, характеристика

Половые гормоны, стероидные гормоны, образующиеся в половых железах и регулирующие половую дифференциацию и процесс полового размножения у позвоночных животных и человека. Хотя сам *пол* детерминирован генетически, эти процессы регулируются сложной и взаимосвязанной системой, в которую у млекопитающих, помимо П. г., входят также вырабатываемые в гипофизе гона-дотропные гормоны [*лютеинизирующий* _____ *гормон* (ЛГ), *фолликулостимулирующий* *гормон* (ФСГ), *пролактин*] _____ и *адренокортикотропный* *гормон*; вырабатываемый плацентой хорионический гонадотропный гормон; вырабатываемые в тканях различных, главным образом репродуктивных, органов *простагландины*. Мужские П. г. (*андрогены*) образуются в интерстициальной ткани семенников, основным представителем — *тестостерон*. Женские П. г. синтезируются в яичниках и подразделяются на *эстрогены* (образуются в клетках созревающих фолликулов, основным представителем — *эстрадиол*) и гестагены, или прогестины (образуются в

клетках жёлтого тела; основной представитель — прогестерон). Часть П. г. синтезируется в коре надпочечников, а при беременности — и в плаценте. Эстрогены образуются и у мужских, а андрогены — у женских особей, поэтому дифференциация половых признаков у каждого пола зависит в первую очередь от количеств. соотношения П. г. того и др. типа. Биосинтез стероидных П. г. осуществляется в основном из холестерина (у насекомых этот процесс заблокирован из-за их неспособности синтезировать холестерин). Этапы их биосинтеза в семенниках и яичниках вплоть до стадии образования прогестерона совпадают. Биосинтез стероидных П. г. регулируется гипофизарными ЛГ и ФСГ; образующиеся П. г., в свою очередь, влияют на секрецию ЛГ и ФСГ путём воздействия на систему гипоталамус — гипофиз по принципу обратной связи. Наступление полового созревания, отражающее интенсификацию биосинтеза П. г. в половых железах, обусловлено, по-видимому, повышением порога чувствительности гипоталамуса к П. г., в связи с чем в нём резко возрастает образование специфических пептидов, стимулирующих секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом.

Во взрослом организме роль П. г. состоит в обеспечении репродуктивной функции. Стероидные П. г. контролируют развитие вторичных половых признаков и возникновение устойчивого полового влечения; взаимодействие эстрогенов и гестагенов подготавливает матку к имплантации оплодотворённой яйцеклетки и обеспечивает затем сохранение беременности и своевременные роды. Секреция андрогенов у взрослых мужских особей происходит равномерно, а секреция эстрогенов и гестагенов у женских особей колеблется на протяжении полового цикла. Биосинтез женских П. г. резко увеличивается во время беременности, когда они образуются и в плаценте. Биохимический механизм действия стероидных П. г. заключается в их связывании со специфическими рецепторами в клетках зависимых от них тканей и последующей активации биосинтеза соответствующих ферментов.

П. г. существенно влияют на функции не только репродуктивной, но и др. систем организма. В медицине П. г. применяются как для заместительной терапии эндокринных заболеваний, так и при лечении акушерско-гинекологических болезней и в качестве противоопухолевых средств при новообразованиях предстательной и молочных желёз (см. также Гормональные препараты). Во многих случаях используются химически модифицированные П. г., у которых избирательно усилено желаемое физиологическое действие.

Существование веществ, аналогичных П. г., можно проследить вплоть до низших организмов. Есть данные о гормональной регуляции полового размножения у некоторых видов аскомицетов, фикомицетов и др. грибов. У водной плесени *Achlya bisexualis* мужские и женские разновидности половых клеток гифов секретируют вещества, взаимно стимулирующие их образование и слияние; выделенный из женских особей антеридиол относится к классу стероидов. У ряда микроорганизмов (*Blakeslea trispora*, некоторые виды *Mucor*, *Rhizopus* и др.) подобную роль играют триспоровые кислоты, родственные классу каротиноидов. Вещества, секретируемые в клетках одного пола, достигают клеток др. пола через окружающую их среду. Чем полнее разобщены в пространстве мужские и женские гаметы, тем в большей степени действие этих регуляторов теряет признаки гормонов и напоминает действие половых феромонов.

Половые гормоны (гонадостероиды) — гормоны, обеспечивающие развитие и функционирование имеющих признаки биологического пола живых организмов по мужскому или женскому типу, что полностью проявляется с наступлением половой зрелости, достигаемой в завершении периода полового созревания. В соответствии с этим половые гормоны делятся на мужские и женские.

Расширенная версия стероидогенеза

В основном половые гормоны вырабатываются половыми железами — мужскими (яички) и женскими (яичники), являющимися главными элементами репродуктивной системы человека. В этом проявляется эндокринная функция данных желез — гормоны выделяются в кровяное русло, в отличие от экзокринной функции этих желез — выработки половых клеток, выделяемых во внешнюю среду.

Стероидогенез прогестогенов

Мужские гормоны призваны обеспечивать мужской тип телосложения, развития половых органов, оволосения, набор мышечной массы, более низкий тембр голоса. Женские гормоны задают женский тип телосложения, большее развитие молочных желез и возможность лактации, полное развитие внутренних женских половых органов и меньшее и отличное от мужского типа — наружных женских (клитор обычно меньше пениса; эмбриональная уrogenитальная борозда не зарастает, превращаясь в половую щель с преддверием влагалища; яичники, в отличие от яичек, опускающихся в мошонку, в норме не опускаются из полости малого таза в гомолог мошонки — большие половые губы). В достигшем половой зрелости женском организме гормоны обеспечивают менструальный цикл, возможность беременности, родов и лактации (выработки грудного молока).

Стероидогенез андрогенов

В организмах как особей мужского, так и особей женского пола в норме в небольших количествах вырабатываются гормоны, характерные для противоположного пола. При некоторых патологических процессах это соотношение может нарушаться, и это может проявляться изменениями в функционировании организма, который временно или постоянно приобретает часть признаков другого пола. Так, при повышенном уровне мужских половых гормонов у женщин происходит маскулинизация (вирилизация): тело не приобретает характерные для женщин пропорции, мышечная масса может доминировать над жировой, грудные железы

остаются малоразвитыми; усиливается рост волос на теле — он происходит и за пределами мест, характерных для женского типа оволосения — подмышечных впадин и паховой области; может наблюдаться клиторомегалия; голос становится более низким. У мужчин с высоким уровнем женских гормонов может развиваться феминизация — наступить ожирение, произойти рост грудных желез (гинекомастия).

Половые гормоны в узком смысле

Мужские половые гормоны:

- Андрогены (андростендиол, тестостерон, дигидротестостерон и др.).

Женские половые гормоны:

- Прогестогены (прегненолон, прогестерон, аллопрегнанолаон и др.);
- Эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол и др.);

Половые гормоны в широком смысле

Стероидогенез эстрогенов

В несколько более широком смысле половые гормоны — вообще все гормоны, производимые половыми железами, не только половые стероиды, но и, например, ингибин яичников.

В самом широком смысле понятие половые гормоны включает в себя все гормоны, имеющие прямое отношение к физиологической регуляции репродуктивной функции, как гормоны, производимые половыми железами, так и гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадотропные гормоны, пролактин. Сюда же с некоторой долей условности можно отнести гормон эпифиза мелатонин, являющийся своего рода «гонадостатином», функционально аналогичным соматостатину в соматотропной оси, для гонадотропной оси.

Несмотря на то, что влияние на те или иные аспекты репродуктивной функции оказывают практически все гормоны (например, инсулин увеличивает стероидогенез в яичниках, глюкокортикоиды понижают чувствительность тканей к половым

стероидам, тиреоидные гормоны её повышают, и т. д.), их не относят к половым даже при самом широком толковании термина, поскольку регуляция репродуктивной функции — не единственная и даже не главная физиологическая роль этих гормонов.

Стероидные гормоны — группа физиологически активных веществ (гонадостероиды, кортикостероиды и др.), регулирующих процессы жизнедеятельности у животных и человека. У позвоночных стероидные гормоны синтезируются из холестерина в коре надпочечников, клетках Лейдига семенников, в фолликулах и желтом теле яичников, а также в плаценте. Стероидные гормоны содержатся в составе липидных капель адипоцитов и в цитоплазме в свободном виде. В связи с высокой липофильностью стероидных гормонов относительно легко диффундируют через плазматические мембраны в кровь, а затем проникают в клетки-мишени.

Классификация стероидных гормонов

Гормоны коркового слоя надпочечников (кортикостероиды):

- Глюкокортикоиды (кортизон, кортизол, деоксикортизол);
- Минералокортикоиды (дезоксикортикостерон, кортикостерон, альдостерон).
- Гормоны половых желёз (гонадостероиды):
 - Прогестогены (прегненолон, прогестерон, аллопрегненолон);
 - Андрогены (андростендиол, тестостерон, дигидротестостерон);
 - Эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол).

Многие синтетические гормоны стероидной природы используются в спорте, в основном в силовых видах спорта, в том числе и бодибилдинге, а также в качестве контрацептивов или в гормонозаместительной терапии.

Синтез

Естественные стероидные гормоны в основном синтезируются из холестерина в гонадах (органах животных, продуцирующих половые

клетки) и надпочечниках. Эти формы гормонов представляют собой липиды. Они могут проникать через клеточную мембрану, так как они жирорастворимые, и затем связываться с рецепторами стероидных гормонов. Стероидные гормоны в основном переносятся кровью, связанные со специальным транспортными белками, такими как SHBG (глобулина, связывающего половые гормоны) или CBG (серпин A6).

Лекция 15

Тимус. Строение и физиологическое значение.

Характеристика тимуса как эндокринного органа

- Является перекрестком нервной, гормональной и иммунной систем
- Содержит более 20 факторов в основном пептидной природы: тимозин (различные фракции), тимический гуморальный фактор, тимопоэтин, тимулин, тимический фактор X, тимостимулин
- В тимусе вырабатываются лимфокины (интерлейкин-1, 2, 4, 6, 7, фактор некроза опухолей и др.), нейропептиды (нейротензин, вещество P, ВИП, холецистокинин, соматостатин, окситоцин, вазопрессин, нейротензины, метэнкефалин, АКТГ, предсердный натрийуретический пептид)
- Является органом иммунной природы, обеспечивает дифференцировку Т-лимфоцитов
- Наблюдается возрастная инволюция тимуса: у новорожденного тимус имеет массу 15 г, у взрослого в 40 лет — не более 3 г
- Большинство тимических факторов оказывают иммуностимулирующий эффект

Функции тимуса в организме

Вилочковая железа является центральным органом иммунной системы, в котором проходит созревание, развитие и дифференцирование Т-лимфоцитов, ответственных за осуществление клеточного иммунитета.

Эндокринная функция тимуса (вилочковой железы) проявляется синтезом более 20 видов пептидов, обладающих гормональной и другими видами биологической активности. Среди них тимозин, тимопоэтины I и II, тимин и другие пептиды, которые играют важную роль в регуляции развития Т-лимфоцитов, осуществлении защитных иммунологических реакций организма. Они оказывают регуляторные влияния на ряд физиологических процессов. Так, тимозин увеличивает скорость роста твердых и мягких тканей организма, а тимин замедляет передачу информации в нервно-мышечных синапсах. Полагают, что гормоны тимуса стимулируют рост организма в детском возрасте и тормозят развитие половой системы. Вилочковую железу рассматривают как орган интеграции функций иммунной и эндокринной систем.

Регуляция функциональной активности тимуса и его взаимодействие с другими эндокринными железами происходит следующим образом. Пролактин и гормон роста аденогипофиза способствуют развитию тимуса и стимулируют выделение его гормонов в кровь. Стимулирующее влияние на рост тимуса оказывают гормоны [щитовидной железы](#). Это наблюдается при гиперфункции щитовидной железы и тиреотоксикозе при базедовой болезни, когда часто наблюдается увеличение массы (гиперплазия) тимуса. Глюкокортикоиды и половые гормоны вызывают инволюцию тимуса и снижают секрецию его гормонов.

Врожденное недоразвитие или отсутствие тимуса проявляется гиперплазией лимфатических узлов, угнетением клеточного иммунитета и синтеза иммуноглобулинов. Острое уменьшение массы тимуса и угнетение иммунитета может иметь место при тяжелом стрессе.

С гиперфункцией вилочковой железы связывают развитие ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе эндокринных желез. Так, повреждение β -клеток поджелудочной железы и развитие сахарного диабета чаще встречается при гиперфункции тимуса. Увеличение вилочковой железы

у детей часто свидетельствует о надпочечниковой недостаточности секреции глюкокортикоидов. При увеличении тимуса у детей часто развивается так называемый «тимико-лимфатический статус», который может проявляться беспричинной повторной рвотой, изменением дыхания, острой сердечно-сосудистой недостаточностью и падением давления крови (коллапс).

Основная роль тимуса — дифференцировка и клонирование Т-лимфоцитов. В тимусе Т-лимфоциты проходят селекцию, в результате чего в кровотоки и ткани выходят клетки, которые могут вовлекаться в иммунный ответ против определённых чужеродных антигенов, но не собственного тела. Вырабатывает гормоны: тимозин, тимулин, тимопоэтин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), тимусный гуморальный фактор — все они являются белками (полипептидами). При гипопункции тимуса — снижается иммунитет, так как снижается количество Т-лимфоцитов в крови.

Рядом исследований продемонстрирован мнемотропный эффект пептидов тимуса: показано активирующее влияние интраназального введения тактивина и тимозина фракции 5 на процесс формирования условного рефлекса активного избегания, их стресспротекторные свойства и ноотропный эффект от введения в экспериментах на крысах. Влияние пептидов тимуса на функциональную активность центральной нервной системы также заключается в снижении тревожности и увеличении исследовательской активности крыс. Получены интересные результаты о связи состояния тимуса с долголетием человека: в ходе применения препаратов для продления деятельности вилочковой железы снизился биологический возраст девяти испытуемых.

Регуляция

Секреция тимических гормонов и функция тимуса регулируется глюкокортикоидами — гормонами коры надпочечников, а также растворимыми иммунными факторами — интерферонами, лимфокинами, интерлейкинами, которые вырабатываются

другими клетками иммунной системы. Глюкокортикоиды угнетают иммунитет, а также многие функции тимуса, и приводят к его атрофии.

Пептиды пищевидной железы замедляют инволюцию тимуса. Аналогичным образом действует её гормон мелатонин, способный даже вызывать «омоложение» органа. «Омоложению» тимуса также может способствовать лимфопоэтический фактор роста интерлейкин 7, что в будущем может быть использовано для разработки методов восстановления иммунной функции у пожилых людей с помощью лечения рекомбинантным интерлейкином 7.

Морфогенез

Онтогенез

У эмбриона человека тимус закладывается на 6 неделе развития^[20] в энтодерме третьего жаберного кармана. У новорождённого тимус развит до 15 г, к 15 годам увеличиваясь до 40 г. В дальнейшем, к 30 годам вес составляет около 25 г, к 70 годам — всего около 6 г. В исключительных случаях у взрослого человека может не происходить ярко выраженной инволюции вилочковой железы, такое состояние носит название лат. status thymicolymphaticus. Инволюция железы задерживается также у кастрированных животных.

Строма тимуса имеет эпителиальное происхождение, происходит из эпителия передней части первичной кишки. Два тяжа (дивертикула) берут начало из третьей жаберной дуги и прорастают в переднее средостение. Иногда строма тимуса формируется также добавочными тяжами из четвёртой пары жаберных дуг. Лимфоциты происходят из стволовых клеток крови, мигрирующих в тимус из печени на ранних стадиях внутриутробного развития. Первоначально в ткани тимуса происходит пролиферация различных клеток крови, но вскоре его функция сводится к образованию Т-лимфоцитов.

Размеры тимуса максимальны в детском возрасте, но после начала полового созревания тимус подвергается значительной атрофии и инволюции. Дополнительное уменьшение размеров тимуса происходит при старении организма, с чем отчасти связывают понижение иммунитета у пожилых людей.

Филогенез

Заболевания тимуса

Синдром MEDAC

- Синдром Ди Георга
- Миастения — может быть самостоятельным заболеванием, но часто ассоциирована с патологией тимуса и тимомой

Опухоли

- Тимома — из эпителиальных клеток вилочковой железы
- Т-клеточная лимфома — из лимфоцитов и их предшественников
- Пре-Т-лимфобластные опухоли в ряде случаев имеют первичную локализацию в тимусе и выявляются как массивный инфильтрат в средостении с последующей быстрой трансформацией в лейкоз.
- нейроэндокринные опухоли
- более редкие опухоли (сосудистого и нервного происхождения)

Опухоли вилочковой железы могут быть проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа.

Лекция 16

Эндокринные органы беспозвоночных животных.

Многочисленные исследования показали, что у наиболее высокоорганизованных беспозвоночных животных - головоногих моллюсков, ракообразных и насекомых - имеется хорошо развитая эндокринная система, контролирующая такие важнейшие стороны онтогенеза, как рост, линьку, метаморфоз, половое размножение, адаптацию. У этих особей закономерно выявляются все основные структурно-функциональные

элементы эндокринного аппарата позвоночных: нейросекреторные клетки, сконцентрированные преимущественно в головном мозге, а также в некоторых других ганглиях; нейрохемальные органы, расположенные главным образом в области, тесно связанных с мозгом; эпителиальные железы.

Наиболее полно в настоящее время изучена эндокринная система насекомых. Эндокринный аппарат личинок насекомых включает:

- 1) несколько типов нейросекреторных клеток головного мозга, а также некоторых других отделов центральной нервной системы,
- 2) кардиальные тела (*corpora cardiaca*), расположенные в основании головы, сзади мозга, под дорзальной аортой и связанные с нейросекреторными клетками мозгового ганглия двумя парами нервов,
- 3) парные прилежащие тела (*corpora allata*), локализованные чаще всего несколько каудальнее кардиальных тел и ассоциированные с последними специальными нервными стволами,
- 4) парные торакальные (проторакальные) железы или их аналоги, расположенные, как правило, в передне-грудиной части тела.

После последней личиночной линьки первые три железы у взрослого животного сохраняются, хотя и подвергаются функциональной перестройке. Проторакальные железы инволютируют. У взрослых животных ряда видов, а у некоторых видов и на личиночных стадиях эндокринную функцию выполняют, видимо, гонады. У личинок мух и некоторых других двукрылых кардиальные тела, прилежащие тела и проторакальные железы спаяны в единый эндокринный комплекс - кольцевую железу, или кольцо Вейсмана.

Нейросекреторные клетки мозга и других ганглиев синтезируют, по-видимому, ряд гормонов, выполняющих как самостоятельную функцию, так и функцию регуляторов деятельности периферических желез. Нейрогормоны могут непосредственно участвовать в регуляции гаметогенеза, осморегуляции, регуляции углеводного и липидного обменов. С другой

стороны, нейрогормоны мозга способны оказывать регуляторное влияние на эндокринную функцию проторакальных желез, образуя проторакотропный гормон (ПТТГ), а также эндокринные функции прилежащих тел и, возможно, гонад. Очевидно, нейросекреторные клетки церебрального ганглия насекомых аналогичны нейро- нам гипофизотропных областей гипоталамуса. Кардиальные тела, по существующим данным, выполняют роль нейро- рохемальных органов, аналогичную срединному возвышению и задней доле гипофиза. Не исключено, что кардиальные тела осуществляют не только гормонсекретирующую, но и самостоятельную гормонпродуцирующую (железистую) функцию.

Прилежащие тела, проторакальные железы и гонады являются эпителиальными периферическими железами. Прилежащие тела у личинок насекомых - стимуляторы роста и ингибиторы линьки и метаморфоза. У взрослых насекомых эти железы, как правило, регулируют различные стадии развития гамет. Все упомянутые регуляторные эффекты осуществляются одним или несколькими специфическими гормонами неотенинами (ювенильными гормонами). Прототаракальные железы секретируют особые гормоны экдизоны - главные стимуляторы линьки и метаморфоза у личинок. Возможно, что экдизоны или близкие к ним гормоны секретируются у взрослых форм мужскими гонадами.

Эндокринная система ракообразных представлена иными железами, но имеет тот же общий тип организации.

Из сказанного ясно, что общий план строения и функционирования эндокринной системы таких беспозвоночных, как насекомые, имеет существенное сходство с эндокринной системой позвоночных. И хотя эволюция этой системы у беспозвоночных и позвоночных животных шла различными путями, включая в свою сферу различные клеточные и химические структуры организма, она привела в конечном счете к принципиально общему итогу.

