

Физиология эндокринной системы

Лекция 1

Содержание

ФЭС и эндокринология

Предмет, метод и задачи физиологии эндокринной системы

Краткая история физиологии эндокринной системы

Филогенез эндокринной системы хордовых

Нарушения функционирования эндокринной системы

Методы изучения эндокринной системы

Зачем ФЭС?

около 10¹⁵ клеток (квадриллион), приблизительно 200 клеточных типов
множественность, дифференциация и специализация составляющих
компонентов требует высокого уровня интеграции и координации

Межклеточные взаимодействия

взаимообмен строительными и топливными материалами, сигналами об
интенсивности обмена веществ и энергии

межклеточные взаимодействия дополняют, координируют механизмы
внутриклеточного управления (генетические, ферментативные, транспортные) –
необратимо программируют или обратимо регулируют

Эндокринная система

Физиологическая система – это определенная совокупность органов и
тканей с собственными механизмами нейрогуморальной регуляции, которые
обеспечивают осуществление определенной функции организма.

кровообращение, дыхание, пищеварение, выделение, обмен веществ и
энергии, терморегуляция, интегративные системы

Эндокринная система (ЭС) занимает одно из центральных мест в
специализированном управлении различными процессами жизнедеятельности
на уровне целого организма

Гормоны

действуют на метаболизм, физиологию и морфологию клеток
определяют

интенсивность синтеза белка и ДНК,

размеры клеток,

митотическую активность,

ростовые процессы,

дифференциальную активность генов,

формирование клеточного фенотипа,

дифференцировку клеток,

формирование пола и размножение,

разные формы адаптации и поддержания гомеостаза,

поведение и рассудочную деятельность

Эндокринология и ФЭС

Эндокринология – раздел медицины, который занимается диагностикой и лечением заболеваний желез внутренней секреции.

Клиническая эндокринология разрабатывает проблемы первичной патологии желез внутренней секреции – диабет, тиреотоксикоз, аддисонова болезнь, гипофизарные заболевания и др.

вопросы патогенеза, гормональное лечения множества неэндокринных болезней – коллагенозов, аллергических заболеваний, некоторых опухолей, атеросклероза, гинекологических и урологических заболеваний, дистрофий, шока, ожогов и т.д.

создает теоретические основы для широкого применения контрацептивных (противозачаточных) препаратов.

ФЭС играет значительную роль в теории и практике различных отраслей животноводства.

Физиология

Физиология — наука о процессах, протекающих в живых организмах и обеспечивающих их существование в окружающем материальном мире.

Физиология раскрывает законы, по которым совершаются функции целостного животного организма, его органов, тканей, клеток и составляющих их структурных единиц.

Основная задача физиологии — дальнейшее раскрытие специфических физиологических законов деятельности систем организма человека и животных, что необходимо для разработки способов управления всеми проявлениями жизни организма, и прежде всего обмена веществ и энергии, психики и поведения.

Цели физиологии

1) исследование законов осуществления нормальных функций в живом организме в зависимости от постоянно изменяющихся и развивающихся условий его жизни

2) исследование исторического, филогенетического, и индивидуального, онтогенетического, развития функций живого организма и их взаимосвязи.

ЗДОРОВЬЕ

В практической деятельности часто встречаются такие понятия, как нормальная температура тела, нормальное давление крови и т. д.

При этом имеется в виду усредненный результат измерения тех или иных показателей в определенной популяции.

Наиболее часто встречающиеся показатели считают нормой, а человека, показатели которого соответствуют норме, признают здоровым.

Однако для этих показателей характерны значительные колебания в зависимости от условий окружающей среды, социально-бытовых условий, и поэтому они не всегда могут быть использованы для строго научного

определения здоровья.

Здоровье – это когда каждый день болит в другом месте (Ф.Г.Раневская)

Всемирная организация здравоохранения приняла следующее определение здоровья

Здоровье — это состояние полного физического, психологического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов.

Здоровье выражается в том, что в ответ на действие повседневных раздражителей возникают адекватные реакции, которые по характеру и силе, времени и длительности свойственны большинству людей данной популяции.

Заключение о здоровье или нормальном состоянии организма делают на основании

антропометрических,
физиологических
биохимических исследований.

При оценке состояния здоровья человека имеют значение не только анатомо-физиологические критерии, но и социальные, прежде всего степень участия в трудовой и общественной деятельности.

(коснется всех, если тяжелая болезнь или старость = пенсия, ё запрет работать)

БОЛЕЗНЬ

Болезнь есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при действии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности.

В болезни всегда существуют два противоположных процесса, два начала. Одно из этих начал И.П. Павлов назвал "физиологической мерой против болезни", а второе — "собственно патологическим, или поломом».

Например, при абсцессе мы видим гибель ограниченного участка ткани, но тут же и миграцию лейкоцитов, фагоцитоз, которые защищают организм. Врач должен стремиться к тому, чтобы устранить “собственно патологическое” и в то же время стимулировать защитное.

"Полом" и "мера против болезни" существуют неразрывно, и нет болезни, если нет этого единства.

Полное отсутствие защитного механизма означает смерть.

Полное отсутствие "полома" означает здоровье.

Здоровье с точки зрения физиологии

Здоровье — это прежде всего такое физиологическое состояние организма, в котором отмечается соответствие структуры и функции, а также способность регуляторных систем поддерживать постоянство

внутренней среды (гомеостазис).

Краткая история физиологии эндокринной системы

Упоминания

Описание проявлений

Отрывочные клинические наблюдения

первые клинические описания – зоб, эффекты кастрации животных

Морфологические описания

Экспериментальное моделирование

Выделение гормонов в чистом виде

Изучение действия гормона на организм

Краткая история физиологии эндокринной системы

1500 г.до.н.э. египетские папирусы – упоминание о сахарном диабете

460-370 гг.до.н.э. Гиппократ – управление жизненными процессами при помощи 4-х соков организма

отец гуморальной теории

II пол. XIX в. – экспериментальное моделирование

Арнольд Берхольд (1803-1861)

Клод Бернар (1813-1878)

Оскар Минковский (1858-1931)

Шарль Эдуард Броун-Секар (1817-1894)

...

II пол. XX в. – открытие молекулярных механизмов действия гормонов

Постулаты Эмиля Теодора Коха (1843-1910) для ученых, изучающих эндокринную систему

удаление предполагаемой железы

описание биоэффектов операции

введение экстракта железы

доказательство того, что введение экстракта ликвидирует симптомы отсутствия железы

выделение, очистка и идентификация активного начала

Фаринелли (Карло Броски)

Арнольд Берхольд

«Впрыскивание тестикулярной вытяжки сильно повышает обмен веществ, упавший вследствие ослабления функции яичек. В старческом возрасте, когда наступает одряхление организма, как показал впервые Броун-Секар, тестикулярная вытяжка оказывает необычайный по своим результатам положительный динамогенный эффект (прим. лектора: способность вызывать мышечную активность искусственным путем). Броун-Секар, старик 72 лет, больной и почти нетрудоспособный, под влиянием нескольких инъекций вытяжки превратился в здорового, работоспособного, бодрого человека»

Броун Секкар

Гормоны именовали «вещество Х», «фактор ?»

Термины – «внутренняя секреция» - К. Бернар, но первоначально для «секреции» глюкозы печенью

«гормон» – У. Харди; Бейлисс и Старлинг, но для секретина

«железы внутренней секреции» – Броун-Секкар

Виктор Горслей и Жорж Мюррей

1884 г. Бубнов описал тиреопротеины

1882 г. Кохер, Реверден – изучение эндемического зоба* и обоснование его оперативного лечения

1909 г. Нобелевская премия за исследование щитовидной железы Э.Т. Кохер

1914 г. Кендалл выделил и назвал тироксин

1926 г. синтез тироксина

* Эндемический зоб – это увеличение щитовидной железы, вызванное дефицитом йода в организме.

Джордж Оливер

1901 г. – Ленгли – биоэффект хим. агента надпочечников = биоэффекту стимуляции симпатических нервов

1901 г. Такамина – получил «адреналин» в кристаллическом виде, назвал

1930-1940 гг. – Кендалл, Рейхштейн – выделение, определение хим. структуры гормонов коркового слоя надпочечников

1950 г. – Нобелевская премия – Хенч – за клиническое применение глюкокортикоидов в качестве противовоспалительного средства

в основе исследований – учение об адаптационном синдроме Селье (1907-1982)

1953 г. – Симпсон, Тейт изучили альдостерон

1971 г. – Ролл и Сазерленд – Нобелевская премия за открытия, касающиеся механизмов действия гормонов

Овариозтомия

Йозеф Хальбан

1920-1930 гг. – Аллен, Дойзи, Бутенандт – выделение некоторых соединений эстрогенной природы из фолликулярной жидкости

1934 г. – выделение из желтого тела прогестерона

Чарльз Бирн Джон Хантер Харви Кушинг

Diabetes mellitus

Меринг – исследователь, Минковский – хирург:

собакам удаляли поджелудочную железу

полиурия и истощение

Оскар Минковский исследовал мочу животного на сахар и сделал вывод о связи между удалением железы и последующим развитием диабета

через 15-20 дней – диабетическая кома
смерть

Процесс можно было приостановить и даже повернуть вспять, если ввести под кожу животного частицы удалённого органа.

1869 г. – Лангерганс – изучение структуры поджелудочной железы

1889 г. – Меринг, Минковский – роль поджелудочной железы

1901 г. – Л.В. Соболев – доказал, что экстракт поджелудочной железы влияет на углеводный обмен, предложил использовать для лечения

1916 г. – Шарпи-Шефер – первый открыл инкрет, «инсулин», вещество островков Лангерганса

1923 г. – Нобелевская премия за выделение инсулина в чистом виде Бантингу (лаборатория Маклеода) + Бест

1925 г. – инсулин в кристаллическом виде

1955 г. – Сенгер – первичная структура инсулина свиней и крупного рогатого скота

В 1972 г. в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР под руководством академика Н.А. Юдаева был синтезирован инсулин человека

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.

Первый Нобелевский лауреат эндокринолог Бантинг

Леонард Томпсон – первый выживший диабетик

Рудольф Штайнер

Садаф Фаруки

«Рождение» эндокринологии

Эндокринология – раздел медицины, который занимается диагностикой и лечением заболеваний желез внутренней секреции.

Эндокринная система — система регуляции деятельности внутренних органов посредством гормонов, выделяемых эндокринными клетками непосредственно в кровь, либо диффундирующими через межклеточное пространство в соседние клетки.

1920-1930 гг. – Цондек, Ашгейм – исследования передней доли гипофиза

1930 г. Смит определил стимулирующее влияние экстрактов гипофиза

1947 г. Б.А. Усай – открытие роли гипофиза в метаболизме глюкозы

1955 г. Шалли, Харрис, Гиймен, Мак-Кан – стимулирующее влияние экстрактов гипоталамуса, «рилизинг гормоны»

1955 г. Винсент дю Виньо выделил вазопрессин и окситоцин

1963 г. новый раздел – нейроэндокринология
новая старая концепция о тканевых гормонах
ЖКТ

APUD система (amine precursor uptake decarboxylation) 1960-1980 гг. Пирс,
Полак

факторы роста – Рита Леви-Монтальчини, Стэнли Козн
простагландины – Ульф фон Эйлер, Бергстрем, Самуэльсон
NO – Фурчготт, Игнаро, Мюрад

Местная регуляция физиологических процессов

Филогенез эндокринной системы

Гуморальная регуляция «проще», появилась раньше
продукты метаболизма одноклеточных

в эмбриогенезе многоклеточных ряд гормонов выявляется уже в первые часы и дни развития

Гормоны приобретают свойства дистантных регуляторов в филогенезе только у трехслойных животных, а в онтогенезе многоклеточных — на стадии первичного органогенеза

Эндокринная система возникла «на базе» нейросекреторных клеток, позже нервной системы

нейро-гуморальная регуляция функций

В прогрессивной эволюции гуморальной регуляции структура самих гормонов, систем вторичных посредников не меняется

одно вещество – разные реакции у разных организмов

одно вещество – разные реакции у одного организма

Гормоны часто продолжают выполнять те функции, которые проявлялись еще у одноклеточных

одно вещество – одинаковое действие у разных организмов

Эволюция действия гормонов может быть канализированной выполнением одной функции в широком смысле

Сначала вещество, затем процесс

Ф. Жакоб – природа ведет себя подобно предусмотрительному ремесленнику, держа в запасе молекулярные средства, которые приобретают новые регуляторные функции по мере возникновения новых и более сложных метаболических потребностей

Эволюционное развитие эндокринной системы

Основные этапы

функционально-структурное оформление нейросекреторных клеток

концентрирование их в определенных участках головного мозга, ганглиев

обособление нейрогемальных органов

синусовая железа высших раков

в синусовой железе скопляются гормоны, влияющие на обмен веществ,

рост, половую активность, на деятельность хроматофоров кожи, на адаптацию сетчатки глаза к изменениям освещения и пр.

кардиальные тела насекомых

осуществляют секрецию своих гормонов, а также накопление гормонов нейросекреторных клеток мозга

урофиз костистых рыб

нейросекреторные клетки Дальгрена (вырабатывают гормон, подобный окситоцину, участвующий в осморегуляции, сокращении пузыря; вещества, вызывающие изменение артериального давления)

нейрогипофиз

появление эпителиальных эндокринных желез

параллельное развитие воротных венозных систем

вблизи ЦНС для регуляции

инфундибулярный вырост ланцетника

эволюционный предшественник гипоталамуса

гипоталамус

Эндокринная система

закономерно встречаются однотипные эндокринные железы внутри каждой крупной таксономической группы высокоорганизованных беспозвоночных и внутри всей группы позвоночных

внутри таксономической группы эндокринный аппарат может иметь множество морфотипов и неодинаковую топографию

Развитие некоторых желез

Ланцетник – у области глотки тироксин-синтезирующие клетки

Рыбы – щитовидная железа в форме единого тяжа

Амфибии – щитовидная железа дольчатая с перешейком

Рыбы – тимус из эпителия всех жаберных карманов

Млекопитающие – в основном из второго жаберного кармана

Рыбы – гипофиз – передняя, средняя доли – гонадотропные гормоны

Амфибии – гипофиз – передняя, средняя, задняя доли – гонадотропные гормоны + регуляция водного обмена, меланин, гормон роста

Рыбы – надпочечники – корковое и мозговое вещество разобщено

Амфибии – пространственно связаны

Амниоты – парный орган над верхним полюсом почек

Определение некоторых базовых понятий

Гормоны – химические посредники, которые синтезируются и секретируются непосредственно в кровоток специализированными клетками в ответ на специфические сигналы

Клетки мишени – клетки, которые способны обнаружить гормоны и «ответить» определенным образом

Регуляторные соединения – источники информации, получая которую

клетки усиливают/ослабляют свою деятельность

Химические вещества регуляторы

гормоны

нейромедиаторы

аутокоиды (образуются при воспалительных реакциях)

простагландины

внутриклеточные системы вторых посредников

циркулирующие в крови субстраты, ионы

феромоны

половые аттрактанты

метчики следов

факторы тревоги

регуляторы состава колонии

Гормон-чувствительные клетки существуют в сложном и постоянно меняющемся окружении субстратов и ионов и их активность регулируется гормональными и негормональными факторами

Феромоны

Одна клетка – 4 самки мышей – увеличение частоты случаев ложной беременности (необходимо наличие обонятельных луковиц)

Одна клетка – много самок мышей – нарушение эстральных циклов

Одна клетка – много самок мышей+один самец – синхронизация эстральных циклов («эффект Уиттена»), уменьшение частоты нарушений в функционировании органов размножения

Запах «чужого» самца может блокировать развитие беременности у недавно забеременевшей мыши («эффект Брюса»)

Феромоны человека?

14-окситетрадекановая кислота

Нарушения в гормональной системе

Гиперфункция

Гипофункция:

нарушения генетической регуляции синтеза

дефекты в гормонах

до мишени доходит меньше гормона

дефекты в рецепторах

дефекты системы вторичных посредников

нарушения, связанные с ритмами

Аденомы

Паранеопластическая гормональная секреция

Методы изучения

Наблюдение результатов экстирпации или эктомии, избирательная блокада

Введение гормонов контрольным и опытным животным в эксперименте
Трансплантация желез
Метод парабиоза
Метод эксплантации
Определение гормонов в железе, крови, моче
тест системы
Клинические наблюдения за людьми, больными эндокринологическими заболеваниями
Электрофизиология, радиоавтография, гистохимия, электронная микроскопия, хроматография
Химическая модификация, радиометки
 электрохимические
 иммунохимические
 флуориметрия
Берсон, Ялоу – радиоиммунологический метод
 определение гормонов в количестве 1 пг и менее на фоне других белков
 анализ гормон-рецепторных взаимодействий
 слежение поминутных изменений
Новые технологии широко используются и в диагностике – магнитно-резонансная и компьютерная томография, радионуклидная диагностика, радиоиммунный, молекулярно-генетический анализ.
Молекулярно-биологические методы:
изучение механизмов действия гормонов
производство гормонов для заместительной терапии

Лекция 2

Содержание

Системы межклеточного управления жизнедеятельностью клеток

Регуляторные системы организма

Передача регуляторного сигнала

Находясь под регулирующим влиянием коры головного мозга, железы внутренней секреции в свою очередь оказывают определенное воздействие на состояние коры.

Это было показано в лабораториях И.П. Павлова в отношении щитовидной железы (А.В. Вальков), яичников (М.К. Петрова), семенников (Д.И. Соловейчик).

При удалении щитовидной железы у щенков показано значительное нарушение в выработке стойких положительных условных рефлексов и дифференцировки.

Посткастрационные изменения высшей нервной деятельности характеризуются нарушением взаимоотношений основных корковых процессов и приводят к образованию инертного раздражительного процесса, захватывающего вазомоторные центры коры и подкорки.

Большое количество примеров дает также клиника, где при удалении некоторых желез внутренней секреции и при лечебном применении гормонов, как правило, наблюдались значительные изменения в деятельности коры головного мозга.

Формы, уровни и механизмы обеспечения межклеточного управления

Неспециализированный межклеточный контроль

за счет сигнальных эффектов субстратов (утилизаторов) – ЖК, глюкозы, АК, мононуклеотидов, ионов

НО в отношении некоторых желез субстраты могут дифференцированно приобретать роль специфических внешних регуляторов

ЖК – топливо, НО при высокой концентрации тормозят скорость гликолиза, снижают эффективность сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования

Глюкоза – ... + стимулирует гликолиз, ингибирует синтез ЖК

Ионы кальция – ... + организуют структурную целостность ткани, регулируют клеточный метаболизм

Глутамат – ... + внешний регулятор

Формы, уровни и механизмы обеспечения межклеточного управления

Специализированный межклеточный контроль

информоны = регулины = эргоны, их отличительные свойства:

секретируются во внеклеточное пространство

не могут быть использованы клеткой в качестве пластического и энергетического материала

способны взаимодействовать с белками рецепторами клеток,

избирательно узнающими, расшифровывающими и переводящими внешний сигнал на язык «собственного» клеточного метаболизма

обладают высокой специфической биоактивностью

каждый информон по спектру физиологических эффектов уникален, НО эффекты могут взаимно перекрываться

Гистогормоны и тканевый уровень управления

гистогормоны = тканевые гормоны = парагормоны

короткоживущие соединения, их действие реализуется по межклеточным контактам или в пределах близлежащих клеток

обеспечивают саморегуляцию тканевых элементов
метаболизм

секреторную активность

ростовую активность

региональную иннервацию

региональное кровообращение

биогенные амины (гистамин, серотонин, триптамин), гепарин, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, вазоактивные кинины (брадикинин, каллидин), интерлейкины, дефенсины, местные полипептидные факторы роста (инсулиноподобный, эпидермальный, эндотелиальный, нервный)

Системы централизованного управления

Специализированный аппарат централизованного управления жизнедеятельностью – НС, ЭС, ИС

Свойства

высокая степень специализации на сигнальных функциях

дистантность посылаемых сигналов

!!! несмотря на существенные различия в топографии, морфологии, физиологии указанных систем, механизмы их влияний на клетки могут быть сходными !!!

ЦНС, нейромедиаторы

Дистантная быстрая передача нервных импульсов в форме электрических потенциалов действия от тела нейрона к окончанию отростка

Импульсно-медиаторный механизм контроля

Пресинаптическая мембрана – квант медиатора, комедиатора – постсинаптическая мембрана

Нейромедиаторы короткоживущие, быстросействующие соединения

Ацетилхолин, норадреналин, дофамин, гистамин, серотонин, ГАМК, вещество Р, нейротензин, глутамат, аспартат, глицин

ИС, антитела

Тимико-лимфоидные элементы (В- и Т-клетки)

Защита организма от чужеродных белков антигенов

Антитела (иммуноглобулины) – «обратные» информоны, секретируемые В-лимфоцитами в кровь в ответ на появление в организме антигенов

Антигены специфически взаимодействуют с рецепторами определенных клонов лимфоцитов, инициируя их пролиферацию и продукцию специфических антител

Антитела специфически взаимодействуют с циркулирующими в крови или фиксированными на поверхности клеток антигенами, нейтрализуя их

ИС, антитела

Ряд гормонов регулируют морфофункциональное состояние тимико-лимфоидной системы

Тимус – эндокринная железа, продуцирующая собственные гормоны, регулирующие иммунные и неиммунные процессы

ЭС, гормоны

совокупность эндокринных желез

железы

экзокринные (пищеварительные, потовые, сальные) – в полость тела или на поверхность

эндокринные – во внутреннюю среду

смешанные

железы секретируют гормоны либо их ближайшие предшественники

вазопрессин, окситоцин могут выступать в роли нейромедиаторов

инсулин, глюкагон, кальцитонин, гастрин и др. могут продуцироваться нейронами ГМ

И.П. Павлов:

Саморегуляция – такая форма активности, при которой *отклонение* той или иной функции от уровня, обеспечивающего нормальную жизнедеятельность, и прежде всего оптимальный клеточный метаболизм, *является причиной возвращения* этой функции к *исходному уровню*.

И.П. Павлов:

Основные *гомеостатические константы* организма, жесткие и пластичные, удерживаются в пределах допустимых колебаний *нейрогуморальной регуляцией функций*.

Ведущим механизмом саморегуляции функций является использование *обратных связей*, положительных и отрицательных, чаще всего осуществляемых *сигнальными молекулами* или нервными клетками, имеющими рецепторы.

В основе регуляции функций лежит *взаимосвязь* всех органов и *функциональных систем* организма *между собой*.

Отрицательная обратная связь предотвращают чрезмерную активность гормональных систем

Стимул – реакция – тенденция к подавлению дальнейшего высвобождения гормона – предотвращение гиперсекреции, гиперактивации мишеней

Пример положительной обратной связи

ЛГ — яичники — продукция эстрогенов — стимуляция гипофиза — увеличение секреции ЛГ

Взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции физиологических функций организма

Реакции организма на стрессирующие стимулы требуют эффективного обмена информацией между клетками первично воспринимающей ткани (например, инфицированной или существенно поврежденной) и клетками гипоталамуса, ствола мозга, надпочечников, печени и других органов, которые опосредуют системные ответы.

Нейро-иммуно-эндокринная регуляция

Эндокринные железы находятся в тесном взаимодействии с нервной системой, образуя общий интеграционный механизм регуляции.

Регулирующее влияние ЦНС на активность желез внутренней секреции осуществляется либо через гипоталамус, либо прямо (на клетки мозгового вещества надпочечников).

Иммунная система воздействует на нервную эндокринную и находится под их влиянием

Интегративные системы организма Иммунная система

Организм человека имеет множество механизмов защиты от различных воздействий, в том числе (и в первую очередь) от возбудителей инфекционных болезней — вирусов, бактерий, грибов, простейших и гельминтов.

Защиту реализуют 2 системы: неспецифическая (сопротивляемость организма) и специализированная (иммунная система).

Специализированную (иммунную) защиту осуществляет иммунная система организма.

Иммунная система развилась в качестве защиты против микробных инфекций и обеспечивает две формы иммунитета: специфическую и неспецифическую.

Специфический иммунный ответ защищает организм от конкретного возбудителя и вступает в действие тогда, когда неспецифическая защита организма исчерпывает свои возможности.

Иммунитетом называют способность организма предотвращать инвазию (заражение).

Механизмы *врожденного иммунитета жестко закреплены* в геноме (созданы эволюцией и не меняются в течение жизни индивидуума) и реагируют против инвазии в течение нескольких минут.

Другой ключевой характеристикой врожденного иммунитета является его способность защищать хозяина от проникновения широкого спектра микроорганизмов.

Специализированные клетки, макрофаги, которые населяют субмукозные

и субэпидермальные участки по всему организму, отвечают на встречу с паттерн-распознающими белками секрецией медиаторов, которые:

- 1) местно расширяют кровеносные сосуды, увеличивая приток крови к инфицированному месту;
- 2) активируют ноцицептивные (болевые) волокна, стимулируя избегание;
- 3) увеличивают местную проницаемость капилляров, позволяя компонентам плазмы, включая некоторые противомикробные молекулы, проникать в ткани.

Ответы отражают главные признаки местного воспаления: покраснение, опухание и боль.

Кроме того, одни медиаторы привлекают циркулирующие нейтрофилы и другие лейкоциты к инфицированной ткани, в то время как другие увеличивают способность таких клеток прилипать к местному сосудистому эндотелию и проходить через сосудистую стенку для вхождения в поврежденную ткань.

Суммарно данные ответы увеличивают способность клеток крови *закрепляться* в месте инфекции, где они необходимы

Системные ответы организма на инфекцию и повреждение высоко консервативны в эволюционном плане. Существуют механизмы, которые быстро увеличивают количество нейтрофилов, циркулирующих в крови (лейкоцитоз), увеличивают кровоток в месте инфекции (тахикардия, местная вазоконстрикция) и вызывают рост температуры тела (лихорадка).

По существу, механизмы *врожденного иммунитета* могут рассматриваться как защищающие животных от микробов, которые находятся на них или в них в течение их жизни — от *нормальной (своей) микрофлоры* каждого индивидуума.

Приобретенный иммунитет требуется для выживания при инфицировании микробными *патогенами*. К последним относятся необычные микроорганизмы, которые используют механизмы (например, специфические токсины), позволяющие им противостоять врожденным иммунным «защитным силам».

Компоненты иммунной защиты

К основным компонентам иммунной защиты относятся

иммунитет,

антигены (Аг),

антитела (АТ),

иммунокомпетентные клетки (тимуса, селезенки),

главный комплекс гистосовместимости,

Цитокины

органы лимфоидной системы.

В последнее время доказано, что между нервной и иммунной системами существует двусторонняя связь.

Посредниками выступают цитокины.

С другой стороны, наблюдается модуляция и иммунного ответа нервной

системой через прямую иннервацию иммунокомпетентных органов, или посредством гормональных влияний.

В этом и заключается смысл термина нейроиммунология.

Два механизма вмешательства иммунных процессов в деятельность нервной и эндокринной систем: А – глюкокортикоидная обратная связь, торможение синтеза интерлейкина-1 и других лимфокинов, Б – аутоантитела к гормонам и их рецепторам. Тх - Т-хелпер, МФ - макрофаг

Центральная нервная система осуществляет регуляторный контроль над циркулирующими иммунными клетками посредством, по меньшей мере, трех механизмов :

1.Гипоталамо-гипофиз-адреналовая система:

Активация ГГН-оси вызывает продукцию трех противовоспалительных молекул:

а-меланоцитстимулирующего гормона (а-МСГ), АКТГ и кортизола.

Альфа-МСГ ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, частично путем стимуляции продукции ИЛ-10.

Кортизол ингибирует продукцию провоспалительных молекул макрофагами и другими клетками.

также необходим (как пермиссивный фактор) для максимальной продукции белков острой фазы.

2. Симпатическая нервная система:

Как адреналин, так и норадреналин могут модулировать продукцию цитокинов иммунными клетками.

В моноцитах есть бета-адренорецепторы. Адреналин стимулирует продукцию циклического аденозинмонофосфата (АМФ) в этих клетках, ингибируя стимулированный ЛПС синтез ФНО и ИЛ-12, в то же время усиливая продукцию ИЛ-10.

3.Парасимпатическая нервная система.

Холинергический противовоспалительный путь снижает продукцию ФНО* печенью и сердцем. Перерезка вагусного (Х) нерва делает крыс намного более чувствительными к ЛПС с летальной реакцией

В течение последних 10 лет ученые сделали важное открытие: лимфоциты и другие иммунные клетки могут производить многочисленные нейрогормоны.

Например, лимфоциты могут продуцировать АКТГ и эндорфины в ответ на действие кортикотропин-рилизинг фактора

Другие нейрогормоны, в отношении которых существуют свидетельства их продукции иммунными клетками:

Тиреотропин (ТТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), гормон роста (ГР) и кортикотропина рилизинг гормон (КРГ), рилизинг-гормон гормона роста.

Цитокины (БАВ ИС)

белки, вовлеченные в передачу сигналов от иммунных клеток
воспалительные (ФНО альфа, ИЛ 1, 12, 18, интерферон гамма)

противовоспалительные (ИЛ 4, 6, 10, 13), трансформирующий ростовой
фактор бета

Хемокины – подгруппа цитокинов, которые обладают хемотаксисом,
привлекают специализированные иммунные клетки, стимулируют ответы
лейкоцитов

Свойства цитокинов

- быстрый синтез, секреция в ответ на стимул

- индукция внутриклеточной сигнализации

- плейотропное действие

- биоэффекты зависят от физиологических условий

- нелинейное взаимоотношение доза-эффект *in vivo*

- разнотипное взаимодействие с клетками

- избыточность (более 50 цитокинов, около 20 рецепторов)

- синергизм и антагонизм действия

- влияние растворимых белков на способность инициировать передачу
сигнала

- Эндокринный контроль воспаления

- Кортизол и адреналин – иммуномодуляторные молекулы

- Кортизол

- ингибирует адгезию лейкоцитов эндотелием сосудов (индуцируемый
лейкоцитоз)

- ингибирует синтез многих цитокинов

- в ответ на стимуляцию ЛПС ингибирует продукцию ФНО

- ингибирует ядерный фактор каппа В (NF-kB) – транскрипционный
фактор, играющий важную роль в синтезе многих медиаторов воспаления

- ! Сверхфизиологические концентрации глюкокортикоидов являются
иммуносупрессивными, мешают нормальному ответу организма на микробную
инвазию !

- Адреналин

- модулирует воспалительные ответы

- стимулирует продукцию ИЛ 6

- ингибирует адгезию лейкоцитов эндотелием

- ингибирует индуцированную стимулом продукцию ФНО

- Иммунные клетки как источник гормонов ЭС

- ТТГ, ЛГ, ФСГ, ГР, КРГ, ГРРГ

- иммунные клетки не запасают нейропептиды, секретируют их медленнее
гипофиза

- Если продукция гормонов инициируется гипоталамусом, то ПОМК,
АКТГ, альфа-МСТ, кортизол обладают противовоспалительным действием на

циркулирующие иммунные клетки

Если секретируется местно – то провоспалительным, стимулируя продукцию ИЛ 1, ФНО альфа и др.

бета-эндорфин увеличивает активность естественных киллеров, + снижает чувствительность ноцицепторов

классические гормоны ЭС играют важную роль в регуляции иммунных ответов (Г-Г-НП ось)

цитокины могут влиять на функционирование некоторых эндокринных органов (Г-Г-НП ось, ЩЖ, репродуктивные органы)

иммунные клетки могут синтезировать классические гормоны, эндокриноциты – цитокины

реакции организма на стимулы требуют эффективного обмена информации между клетками воспринимающими и структурами, опосредующими ответ

Два механизма вмешательства иммунных процессов в деятельность нервной и эндокринной систем: А - глюкокортикоидная обратная связь, торможение синтеза интерлейкина-1 и других лимфокинов, Б - ауто- антитела к гормонам и их рецепторам. Тх - Т-хелпер, МФ - макрофаг

Классические гормоны эндокринной системы играют важную роль в регуляции иммунных ответов

Гормоны, которые продуцируются гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой (ГГН)-осью и автономной нервной системой и циркулируют в крови, действуют на иммунные клетки через специфические рецепторы

Многочисленные пептидные гормоны могут продуцироваться иммунными клетками и действовать местно, модулируя воспаление

Цитокины, продуцируемые иммунными и неиммунными клетками, могут влиять на функции некоторых эндокринных органов, включая ГГН-ось, щитовидную железу и репродуктивные органы.

Существует направленный в обе стороны обмен информацией между ЦНС и иммунной системой.

АНС и ЭС

АНС оказывает как прямое, так и опосредованное действие на секреторную активность желез (изменение кровотока, активности миоэпителиальных клеток желез)

Прямо преобразуют симпатические нервные импульсы в гуморальные факторы регуляции

Мозговое вещество НП

Нейросекреторные клетки гипоталамуса

Эпифиз

Панкреатические островки

Юкстагломерулярные клетки

Нейрогуморальные управляющие влияния на эндокринные железы

Интегративные системы организма Нервная система

Современное понимание процессов, лежащих в основе регуляции функций организма нервной системой, построено на мембранной теории, базирующейся, в свою очередь, на особенностях клеточного строения нервной ткани.

1. Роль нейронов и глиоцитов в нервной системе

Нервная система состоит из двух типов клеток — нервных (нейроны) и глиальных (нейроглия).

Межклеточные взаимодействия подразделяют на 2 типа:

формообразующие (формирующие тканевые и органые структуры, или структурирующие)

информационные

Межклеточные взаимодействия в НС

Оба типа межклеточных взаимодействий реализуются при помощи растворимых молекул (или ионов), посредством макромолекул внеклеточного матрикса и путём формирования специализированных межклеточных контактов

Информационные взаимодействия делятся на

контактные

дистантные

Нейроны

Нейрон — основная структурно-функциональная единица нервной системы. Число нейронов в мозге человека превышает 100×10^9 .

Основная функция нейронов — генерация, передача и интеграция нервных импульсов.

ГЭБ и микроглия

Различные виды глиоцитов в центральной и периферической нервной системе

А - В - макроглия, Г - микроглия; А1, А2, А3 - эпендимная глия (эпендима); Б1, Б2 - астроциты; В1, В2, В3 - олигодендроциты; Г1, Г2 - клетки микроглии.

А1 - клетки эпендимной глии. А2 — таницит. А3 - хороидные эпендимоциты. Б1 - протоплазматический астроцит. Б2 - волокнистый астроцит. В1 — олигодендроцит. В2 - клетки-сателлиты. В3 - нейролеммоциты (шванновские клетки). Г1 - клетка микроглии в неактивном состоянии. Г2 - клетка микроглии в активированном состоянии

Функции глиальных элементов

В мозгу человека содержание глиальных клеток (*глиоцитов*) в 5-10 раз превышает число нейронов.

Функции астроцитов: разграничительная, транспортная и барьерная + метаболическая и регуляторная (регулируя концентрацию ионов и

нейромедиаторов в микроокружении нейронов), участие в *защитных реакциях* при повреждении нервной ткани.

Функции олигодендроглии: барьерная, метаболическая (регулирует метаболизм нейронов, захватывает нейромедиаторы), *образование оболочек вокруг отростков нейронов.*

Функция микроглии - защитная (в том числе иммунная); ее клетки играют роль специализированных макрофагов нервной системы.

Важность глии

для синтеза медиаторов ЦНС

важная роль

в синаптической передаче

миелинизации волокон

Нейрон в свою очередь влияет на глиальные клетки через нейроглиальные синапсы, а также за счет изменения ионного состава среды, местных токов и электромагнитного поля, возникающего вокруг аксона и к которому глия очень чувствительна.

Важность глии

В книге «Облава на м-ра Альберта» (Driving Mr. Albert) рассказана подлинная история патологоанатома Томаса Харви, который в 1955 г. произвёл вскрытие Альберта Эйнштейна. Выполнив работу, Харви самым непочтительным образом забрал мозг учёного домой, где в течение 40 лет хранил его в банке. Время от времени патологоанатом отдавал маленькие срезы мозговой ткани исследователям из разных частей света, пытавшимся выяснить причины гениальности Эйнштейна.

Важность глии

Мэриан Даймонд (Marian C. Diamond) — авторитетный гистолог из Калифорнийского университета в Беркли — одна из тех, кто изучал срезы. Она установила, что числом и размерами нервных клеток (нейронов) головной мозг великого физика ничем не отличается от мозга обычного человека. Но в ассоциативной области коры, ответственной за высшие формы мыслительной деятельности, Даймонд обнаружила необычайно большое количество вспомогательных элементов нервной ткани — клеток нейроглии (глии). В мозге Эйнштейна их концентрация была намного больше, чем в голове среднестатистического Альберта.

Важность глии

Современные исследования показывают, что клетки глии обмениваются и с нейронами, и между собой посланиями о нейронной активности.

Они способны изменять нейронные сигналы на уровне синаптических контактов между нейронами и влиять на образование синапсов.

Таким образом, глия может играть решающую роль в процессах обучения и памяти, а также участвовать в восстановлении повреждённых нервов.

Глия и нейроны работают в головном и спинном мозге согласованно.

Нейрон посылает по аксону сигнал, который через синаптическую щель достигает дендрита другой нервной клетки. Астроциты поставляют нейронам питательные вещества, а также окружают синапсы и регулируют их деятельность. Олигодендроциты вырабатывают миелин и образуют вокруг аксонов изолирующие миелиновые оболочки

Астроциты регулируют синаптическую передачу сигнала несколькими способами. Аксон передаёт нервный сигнал дендриту за счёт выброса нейротрансммиттера (обозначен зелёным цветом) — в данном случае глутамата. Кроме того, аксон высвобождает АТФ (жёлтый). Эти соединения вызывают перемещение кальция (фиолетовый) внутрь астроцитов, что побуждает их вступить в общение друг с другом за счёт высвобождения собственного АТФ

АТФ как химический посредник глиальных клеток

При возбуждении астроциты выбрасывают в окружающую среду АТФ.

Затем он связывается рецепторами на соседних астроцитах, заставляя открываться ионные каналы и способствуя перемещению кальция внутрь клеток.

В свою очередь, повышение уровня кальция в клетках заставляет их высвобождать во внеклеточную среду новые порции АТФ

— так в популяции астроцитов инициируется цепная реакция, связанная с изменением внутриклеточного уровня кальция и опосредованная АТФ.

В культуральную среду, содержащую кальций, помещались астроциты (а) и сенсорные нейроны. После того как под влиянием электрической стимуляции нейроны принялись генерировать распространяющиеся по аксонам (зигзаги молний) (b) импульсы (потенциалы действия), глия начала флуоресцировать — признак того, что глиальные клетки отреагировали на это событие поглощением кальция. Спустя 10 и 12,5 секунд (с и d) по всей популяции астроцитов прокатились две огромные волны проникновения кальция внутрь клеток. О росте концентрации кальция в астроцитах свидетельствует изменение их цвета: вначале они были зелёными, затем стали синими и наконец красными.

Чем более высокое положение занимают животные на «эволюционной лестнице», тем выше у них соотношение между числом глиальных клеток и нейронов.

Предполагается, что увеличение астроцитов может повышать способности животных к обучению.

Понятие о нейромедиаторах, нейромодуляторах и рецепторах

Этапы химической транс-миссии сигнала

Суммарно этапы функционирования химической синаптической транс-миссии можно свести к следующим.

1. Синтез, хранение и транспорт медиатора в везикулах.

2. Секреция медиатора при деполяризации пресинаптической мембраны и входе ионов кальция в окончание.

3. Реакция постсинаптической мембраны в виде связывания медиатора рецептором и изменении проницаемости постсинаптической мембраны для катионов.

4. Генерация постсинаптических потенциалов.

5. Инактивация медиатора.

Понятие о нейромедиаторах и нейромодуляторах

Медиатор — *вещество, которое освобождается из нервных окончаний и воздействует на рецепторы мембраны постсинаптических клеток, обычно вызывая повышение проницаемости мембраны для определенных ионов.*

Критерии, которым должен удовлетворять предполагаемый нейротрансмиттер сигнала

1. Должна быть установлена способность малых (μM) количеств предполагаемого медиатора в медиаторы воспроизводить эффект стимуляции пресинаптического нервного волокна.

2. Гистохимическими и биохимическими методами должно быть локализовано наличие медиатора и его метаболитических предшественников, а равно и ферментов синтеза в пресинаптическом нейроне.

Критерии, которым должен удовлетворять предполагаемый нейротрансмиттер сигнала

3. Необходимо идентифицировать выделение медиатора в перфузат или интерстиций при раздражении пресинаптического нерва в соответствующем эксперименте.

4. Следует установить механизм инактивации предполагаемого нейротрансмиттера, или в виде соответствующего фермента, или процесса удаления из активной зоны синапса.

5. Требуется идентифицировать ряд специальных фармакологических препаратов, способных усиливать или ингибировать реакции, как на введение предполагаемого медиатора, так и на стимуляцию пресинаптического нервного волокна.

Основные группы нейромедиаторов

Производные аминокислот

Пептиды

Ацетилхолин и Моноамины

Газы

НЕЙРОМОДУЛЯТОРЫ

Нейромодуляторами могут быть физиологически активные вещества, удовлетворяющие следующим критериям:

1. В отличие от нейромедиаторов, они не должны действовать транс-синаптически;

2. Они должны присутствовать в физиологических жидкостях и иметь доступ в достаточных концентрациях к местам, где они оказывают модулирующий эффект;

3. Изменение их эндогенной концентрации должно менять их влияние на нейрональную активность;

4. Должны существовать специфические «места действия», где реализуется их влияние на нейронную активность;

5. Должны быть механизмы инактивации, регулирующие концентрацию и длительность действия этих веществ;

6. При экзогенном введении они должны оказывать такой же эффект, как и эндогенное соединение.

Нейромодуляторы

Действуют и изменяют текущие свойства нейронов и синапсов.

Чаще действуют через систему вторичных посредников, фосфорилирование белков.

Рилизинг гормона, медиатора и нейромодулятора обеспечивается белками в присутствии кальция - нейросекреция

Первым шагом является образование комплекса между белками мембраны синаптического пузырька и белками активной зоны на пресинаптической мембране.

Этот комплекс удерживает везикулу в фиксированной позиции и способствует слиянию мембран в ответ на приток кальция.

Белки, способствующие присоединению и слиянию мембран, называются SNARE, сокращенно от «рецептор SNAP», так как они были впервые идентифицированы в качестве рецепторов другого белка, необходимого для секреции у дрожжей, называемого растворимый прикрепляющий белок NSF (NSF attachment protein), или SNAP. В соответствии с этим представленная схема прикрепления и слияния мембран получила название SNARE-гипотеза.

Несинаптические рецепторы и спилловер в межклеточном пространстве нервной системы (от 12 до 40% ср. 20%)

Источники внеклеточной концентрации нейромедиатора: обратная направленная работа транспортеров, глиальный экзоцитоз и его спилловер от близкорасположенных синапсов

Холинергическая иннервация коры больших полушарий и гиппокампа нейронами ядер перегородки и базального ядра. Когнитивные функции, память.

Проекция норадреналин-содержащих нейронов голубого пятна.

Голубое пятно моста расположено ниже основания четвертого желудочка. Его нейроны имеют проекции, иннервирующие различные отделы головного и спинного мозга. У крысы 3000 нейронов обеспечивают весь мозг норадренергическими влияниями

Проводящий путь передачи ощущения боли в спинном мозге. (А, В) Клетки ганглия заднего корешка (DRG), которые отвечают на болевые стимулы, высвобождают субстанцию Р (SP) и глутамат в синапсах, образованных ими на интернейронах заднего рога спинного мозга. Интернейроны желатинозной субстанции заднего рога, содержащие энкефалин (ENK), блокируют передачу, ингибируя высвобождение медиатора из окончаний клеток DRG. (С) Запись внутриклеточного отведения от клеток ганглия заднего корешка показывает, что энкефалин вызывает снижение длительности потенциала действия.

Разнообразие регуляторных молекул, участвующих в межклеточной коммуникации, значительно больше, чем разнообразие нейромедиаторов, участвующих в функционировании нервной ткани.

Число клеток, секретирующих гормоны и гормоноподобные вещества, также сравнимо с численностью нейронов в мозге.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НЕРВНОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМАМИ

Система передачи сигнала от ЦНС до эндокринных желез

на каждой ступени происходит увеличение количества секретируемого гормона

последовательное участие в этом процессе нескольких структур обеспечивает интеграцию регуляторных воздействий,

так как секреторная активность каждой зависит не только от гормональных и нервных стимулов, но и от таких факторов, как концентрация субстрата и кофакторов синтеза, состояние биосинтетического аппарата, обеспеченность энергией и т.п.

многоступенчатость системы исключает реагирование ЭС по принципу «все или ничего»,

позволяет регулировать силу сигнала, усиливая или ослабляя его в зависимости от состояния организма.

Одним стимулом можно вызвать образование нескольких разных гормонов

т.е. запустить несколько регуляторных сигналов

например, при стрессе стимулируется следующий путь нейроэндокринной регуляции: гипоталамус-кортиколиберин-гипофиз-АКТГ-надпочечник-кортизол.

АКТГ - это полипептид, состоящий из 39 аминокислот, который образуется из белка-предшественника путем его протеолиза

помимо АКТГ, из С-концевой части белка-предшественника образуется еще один пептид - β -липотропный гормон (ЛТГ), дальнейший протеолиз которого приводит к образованию либо γ -ЛТГ и β -эндорфина, либо β -меланоцит-стимулирующего гормона (МСГ) и γ -эндорфина. Образующийся при стрессе β -ЛТГ несет в своей структуре также последовательность α -эндорфина и мет-энкефалина.

Образование белковых и пептидных гормонов в гипофизе из общего

белка-предшественника под действием стресса. ЛТГ - липотропный гормон, МСГ - меланоцитстимулирующий гормон

Одним стимулом можно вызвать образование нескольких разных гормонов

за счет протеолиза одного и того же белка может образовываться несколько нейропептидов, в том числе и эндогенные опиоиды (эндорфины и энкефалины).

Эти гормоны дают обезболивающий эффект и чувство эйфории при связывании с опиоидными рецепторами, теми самыми, на которые действуют морфиноподобные наркотики.

Возникновение нескольких регуляторных сигналов под влиянием всего одного стимула позволяет организму одновременно изменять целый спектр своих функций, например в случае стресса

активировать обмен углеводов (глюкокортикоиды) и липидов (липотропины),

уменьшать чувство боли (эндорфины и энкефалины),

стимулировать иммунную систему (МСГ).

Передача регуляторного сигнала от одних клеток к другим происходит путем умножения сигнала.

В ответ на одно воздействие образуется, как правило, не один, а несколько гормонов, каждый из которых имеет свои рецепторы на клетках и, связываясь с ними, вызывает свой спектр биологических эффектов.

Прямой и непрямой контроль ЭС

под прямым контролем нервных механизмов регуляции: мозговой слой надпочечников, эпифиз и гипоталамус.

все остальные железы находятся под гуморальным контролем.

в таких железах могут быть иннервированы только сосуды, а эндокринные клетки изменяют свою биосинтетическую и секреторную активность лишь под действием определенных метаболитов, кофакторов и гормонов, поступающих к ним с током крови и лимфы.

регуляторами эндокринных желез могут быть и другие гормоны.

глюкагон стимулирует секрецию инсулина, а инсулин - секрецию катехоламинов, ангиотензин II стимулирует синтез и секрецию альдостерона и т.п.

некоторые гормоны гипоталамуса и гипофиза могут образовываться и в других тканях и там выполнять свои специфические функции.

соматостатин - гормон гипоталамуса, ингибирующий образование и секрецию гормона роста, обнаружен также в поджелудочной железе, где он подавляет секрецию инсулина и глюкагона.

Подавляющее большинство нервных и гуморальных путей регуляции сходится на уровне гипоталамуса и благодаря этому в организме образуется единая нейроэндокринная система.

К клеткам гипоталамуса подходят аксоны нейронов, расположенных в коре больших полушарий, в спинном, продолговатом и среднем мозге, таламусе и т. д.

Эти аксоны секретируют норадреналин, дофамин, серотонин и другие нейромедиаторы, оказывающие *на секреторную активность* гипоталамуса как активирующее, так и ингибирующее влияние.

Гипоталамус испытывает также влияние многих гуморальных факторов.

Тропины, образующиеся в гипофизе, не только регулируют подчиненные железы, но и имеют самостоятельные эндокринные эффекты.

Так, например, помимо регуляции образования и экскреции молока, пролактин влияет на процессы *дифференцировки клеток*, повышает чувствительность половых желез к гонадотропинам, стимулирует родительский инстинкт.

АКТГ - это не только стимулятор стероидогенеза, но и важный *регулятор липолиза* в жировой ткани, а также предшественник α -МСГ и пептида, участвующего в консолидации памяти (превращение кратковременной памяти в долговременную).

Гормон роста может регулировать *активность иммунной системы*, обмен липидов, сахаров и т.д.

Одна из форм антидиуретического гормона (лизинвазопрессин) имеет дополнительную функцию - способствует восстановлению памяти, облегчает процесс извлечения из памяти, акт воспоминания.

Влияние гормонов на ЦНС

Гормоны гипофиза влияют на развитие инстинктов, поведение и память, т. е. на процессы, протекающие в высших отделах головного мозга.

Андрогены и эстрогены определяют половой инстинкт, многие поведенческие реакции.

Нейроны, точно так же, как и другие клетки нашего организма, находятся под контролем гуморальной системы регуляции.

ЭС на НС

Изменение гормонального баланса – нарушение функционального состояния нервных клеток

удаление НП – снижение порога возбудимости нейронов

удаление ЦЖ – затруднения при выработке условных рефлексов

кастрация – нарушение процессов ВНД

Изменение обмена электролитов, аминокислот

Действие через интерорецепторы

Три механизма нейро-эндокринной регуляции (мгновенный, быстрый и медленный)

Постулаты интегративной деятельности нейронов П.К. Анохина

1. Все возбуждения, входящие через различные каналы в центральную нервную систему, независимо от количества их переключений, реально могут

встретиться только на одном и том же нейроне. Конвергенция возбуждений на нейроне является универсальным рабочим фактором его интегративной деятельности.

Нейрон является образованием с множественными функциональными свойствами, зависящими от прихода к нему огромного количества возбуждений (в среднем до 5 000), различных по происхождению, по модальности и степени обогащенности их многочисленными конвергенциями на предыдущих этапах распространения.

Конвергенция и дивергенция

Конвергенция возбуждений

Конвергенция нервных импульсов сенсорно-биологическая - схождение к одному нейрону двух или нескольких возбуждений от сенсорных и биологических раздражителей одновременно (например, звук, голод, свет и жажда). Этот вид конвергенции является одним из механизмов обучения, образования условных рефлексов и афферентного синтеза функциональных систем.

Конвергенция нервных импульсов мультибиологическая - схождение к одному нейрону двух или нескольких возбуждений от биологических раздражителей например голод и боль, жажда и половое возбуждение).

Конвергенция нервных импульсов эфферентно-афферентная - схождение к одному нейрону двух или нескольких афферентных и эфферентных возбуждений одновременно. Эфферентное возбуждение отходит от нейрона, затем через несколько вставочных нейронов возвращается к нейрону и взаимодействует с афферентным возбуждением, приходящим к нейрону в этот момент. Этот вид конвергенции является одним из механизмов акцептора результата действия (предвидение будущего результата), когда афферентное возбуждение сливается с эфферентным.

Функциональная система, согласно теории функциональных систем П.К.Анохина — динамическая совокупность различных органов и физиологических систем, формирующаяся для достижения полезного для организма приспособительного результата.

Функциональные системы поддерживают оптимальные физиологические показатели, обеспечивающие достижение полезного результата — удовлетворение биологических и социальных потребностей.

Набор органов и физиологических систем организма, включающихся в функциональные системы, определяется текущими потребностями организма.

По П.К. Анохину системой можно назвать только такой комплекс избирательно вовлеченных в нее компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения принимают характер взаимодействия компонентов, нацеленного на получение фокусированного полезного результата. Результат является неотъемлемым и решающим компонентом системы, инструментом,

создающим упорядоченное содействие между всеми компонентами.

Определение ФС

Функциональные системы (пищеварения, выделения, кровообращения, терморегуляции) – это динамические саморегулирующиеся организации всех составляющих элементов, деятельность которых подчинена получению жизненно важных для организма приспособительных результатов.

К.В. Судаков выделяет четыре группы приспособительных результатов

Ведущие показатели внутренней среды, определяющие нормальный метаболизм тканей (сохранение констант внутренней среды, гомеостазис);

Результаты поведенческой деятельности, удовлетворяющие основные биологические потребности (взаимодействие особи со средой обитания, поиск пищи);

Результаты стадной деятельности животных, удовлетворяющие потребности сообщества (сохранение вида);

Результаты социальной деятельности человека, удовлетворяющие его социальные потребности, обусловленные его положением в определенной общественно-экономической формации (характерна для человека).

Гомеостатическая ФС

ФС поддерживающая АД

ФС поддержания объема крови

ФС поддержания осмотического давления

ФС поддержания уровня питательных веществ

ФС поддержания глюкозы в крови

ФС поддержания температуры крови

Принципиальная схема функциональной системы

Дискретный системный квант поведения

Трансформация квантов поведения в процессе научения

ЗНАЧЕНИЕ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ:

По сравнению с рефлексной теорией теория функциональной системы выдвигает ряд новых принципиальных положений.

Устраняется примат исключительности внешних стимулов в поведении.

Поведение организма определяется внутренними мотивациями, потребностями, опытом, действием обстановочных раздражителей, которые создают предпусковую интеграцию, только вскрываемую внешними стимулами.

Системное возбуждение, формирующее целенаправленное поведение, разворачивается не линейно, а с опережением реальных результатов поведенческой деятельности. Это дает возможность сравнивать достигнутые результаты с прогнозируемыми, что способствует коррекции поведения.

Целенаправленный акт не заканчивается действием (что постулировано в рефлексной теории), а завершается полезным приспособительным результатом, удовлетворяющим доминирующую потребность.

Лекция 3-4

Эндокринная функция

Общая характеристика биологически активных веществ (БАВ)

Биохимия гормонов

Представление о гуморальной и гормональной системе регуляции функций

Гуморальная регуляция - передача информации с помощью биологически активных веществ, которые разносятся по организму кровью или лимфой, а также путем диффузии в межклеточной жидкости.

Биологически активные вещества (БАВ): гормоны, нейромедиаторы, цитокины, др. тканевые молекулы

БАВ влияют на сон, процессы обучения и памяти, тонус скелетных и гладких мышц, обладают обезболивающим или наркотическим эффектом.

Биологически активное вещество – это химическое соединение, участвующее в регуляции физиологических функций

БАВ должно иметь эндогенное происхождение и являться продуктом специфического метаболизма.

БАВ должно служить носителем определенной информации и действовать на собственный рецептор.

Эффект химического регулятора должен быть ограничен в пределах клетки или группы клеток действием специфических ферментов или других инактиваторов.

БАВ должна быть свойственна высокая физиологическая активность.

Сигнальными свойствами обладают соединения разной химической природы

Экзобиотики

действие естественных регуляторов могут имитировать экзобиотики, соединения, поступающие извне:

в составе пищи (например, изофлавоноиды сои с эстрогенной активностью),

в составе продуктов кишечной флоры (например, термостабильный энтеротоксин с активностью гуанилинов)

в результате контакта с животными (например, натрийуретический пептид D из змеиного яда)

лекарства

нередко анализ механизма действия экзобиотиков позволяет выявить новые эндогенные сигнальные соединения.

Пример: обнаружение группы производных жирных кислот с сигнальными свойствами (эндоканнабиноидов), действующих через те же рецепторы, что и активный ингредиент марихуаны Δ^9 -тетрагидроканнабинол.

Способы передачи химических сигналов

Передатчики химических сигналов

Феромоны — маркеры вида, летучие хемосигналы, управляющие нейроэндокринными поведенческими реакциями, процессами развития, размножением, модифицируют эмоциональное состояние, метаболизм. Как правило, продуцируются специализированными железами.

Гормоны — БАВ, выделяются железами внутренней секреции.

Цитокины – БАВ иммунной системы

Нейромедиаторы — БАВ, посредством которых осуществляется передача электрического импульса между возбудимыми клетками.

Гистогормоны

Физиологическая организация эндокринной функции

Эндокринная функция – динамическая, сложноорганизованная система, состоящая из ряда взаимосвязанных сбалансированных между собой компонентов (подсистем)

Физиологическая организация эндокринной функции

Физиологическая структура эндокринной функции

Физиологическая организация эндокринной функции

Основные принципы функционирования эндокринной системы и действия гормонов

Эндокринной функцией обладают:

железы внутренней секреции,

эндокринная ткань в органе, функция которого не сводится лишь к внутренней секреции,

клетки, обладающие наряду с эндокринной и неэндокринными функциями.

Хромаффинные клетки

Симпато-адреналовая система быстрого реагирования

Мозговое вещество НП

Вегетативные ганглии

Стенки магистральных сосудов

Секретируют норадреналин, адреналин, регуляторные пептиды

Эндокринной функцией обладают:

Гландулоциты – клетки эндокринных желез: аденогипофиз, щитовидная железа, околощитовидные железы, корковый слой надпочечников, островковый аппарат поджелудочной железы, половые железы, эпифиз

Нейросекреторные клетки

Хромаффинные клетки

Клетки органов с неэндокринными функциями: сердце, печень, почки, желудок, кишечник, бронхи, кожа

Мультифункциональные клетки

Биоэлектрические особенности секреторной клетки

Возбуждение наступает и в результате деполяризации, и в результате гиперполяризации

Секреторный потенциал – обязательное условие «включения» секреторного процесса

Базальная и апикальная мембраны секреторных клеток характеризуются разной степенью поляризации

Суммарное значение этой разности потенциалов создает электрическое поле напряжением 20-30 мВ, которое удваивается при возбуждении клетки

Поле способствует перемещению зрелых гранул секрета к апикальному полюсу клетки, взаимодействию их с мембраной и выходу

Общие черты эндокринных желез

Высокая степень специализации рабочих клеток

Нет выводных протоков

Обильное кровоснабжение

Развита сеть лимфотических капилляров

Выделение продуктов жизнедеятельности железы в просвет сосудов

Интенсивный метаболизм

Избирательная чувствительность к эндогенным веществам

Общие функции гормонов

Интегративные

Эндокринные железы принимают участие во всех важных процессах жизнедеятельности организма

Дифференцировка

Размножение

Гормоны необходимы для успешного становления репродуктивных функций

Общие функции гормонов

Рост и развитие

созревание организма

Старение

А) Контроль кровяного давления

адреналин

ренин-ангиотензин

альдостерон

вазопрессин

NO

предсердный натрий-уретический фактор

эндотелины

Б) Обмен кальция и фосфора

кальцитонин

паратгормон

В) Водно-солевой обмен

антидиуретический

ренин-ангиотензин-альдостерон

предсердный натрий-уретический фактор

Общие функции гормонов: регуляция обмена веществ и энергии

Обмен глюкозы

Адреналин ↑

Глюкагон ↑

Тироксин ↑

Глюкокортикоиды (кортизол) ↑

Инсулин ↓

Общие функции гормонов: регуляция обмена веществ и энергии

Обмен жиров

карнитин (введение жирных кислот в митохондрии для окисления)

лептин (из липоцитов, снижение потребления пищи)

грелин (ЖКТ, стимуляция потребления пищи)

орексины гипоталамуса (=гипокретины)

Дополнительные функции гормонов:

Корректирующие действие

Адаптации

Ритмическая организация физиологических процессов

Адекватная психическая деятельность и интеллект

Сигнальная = информационная

Свойства гормонов:

Высокая биологическая активность

Специфичность действия *И* генерализованное действие

Полиморфизм действия

Дистантность действия

Продукты живых клеток

Вызывают начальные, ранние и поздние реакции

Являются маркерами физиологических ритмов

Гормоны не инициируют новой реакции, а повышают или снижают активность внутриклеточных процессов

Отличия гормонов:

Продукты деятельности специфичных морфологических образований *И* множественная локализация синтеза

Не нарушают жизнедеятельности и целостности секретирующих их клеток

Не являются источником энергии и строительным материалом

Взаимодействия гормонов

Пермиссивное
Сенсибилизирующее
Синергизм
Антагонизм

Одна и та же группа гормонов может быть антагонистична в отношении регуляции одних процессов и синергична в отношении других

инсулин и СТГ — синергисты в отношении ростовых процессов и синтеза белка, синергисты по линии влияния на проницаемость мембран мышечных и жировых клеток, но антагонисты в отношении регуляции процессов гликолиза, глюконеогенеза и липолиза.

Эстрогены и прогестины являются стимуляторами роста матки, однако их эффекты на вагинальный эпителий противоположны.

СТГ и глюкокортикоиды — синергисты в регуляции гликемии и липацидемии, но антагонисты в регуляции синтеза белка в мышцах и соединительной ткани.

Один и тот же гормон в разных тканях может воспроизводить количественно и качественно различные эффекты

глюкагон хотя и действует однонаправленно с адреналином на сердечную мышцу, эффект его на миокард оказывается более слабым, чем эффект адреналина.

глюкокортикоиды, являясь катаболиками для мышечных и соединительнотканых клеток, оказывают анаболическое действие в печени.

в мышцах и соединительной ткани кортикостероиды — антагонисты СТГ в регуляции синтеза белка, то в печени гормоны действуют как синергисты (агонисты).

Строение молекулы

Гормоны по характеру эффектов

регулирующие;

программные;

оказывающие пермиссивное («разрешающее») действие.

Пермиссивное действие

«разрешающее» действие; проявляется в том, что небольшие дозы глюкокортикоидов необходимы для осуществления некоторых процессов обмена веществ, хотя сами они в этих дозах неэффективны, например, минимальные дозы глюкокортикоидов не вызывают гипергликемии, но усиливают гипергликемическое действие адреналина; аналогично под влиянием глюкокортикоидов гормон роста приобретает способность усиливать мобилизацию жира из жировых депо.

Гормоны по химическому строению

белки (полипептиды), например, инсулин и гормон роста;

производные аминокислот (адреналин, тироксин, мелатонин);

стероиды (тестостерон, альдостерон);
производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды, простагландины, тромбоксан, лейкотриены, др.)

Секреторный цикл

Поступление исходных веществ в клетку либо извлечение их из депо

Синтез первичного продукта

Транспорт в клетке, созревание, хранение

Выделение из клетки

Секреция

Транспорт во внутренней среде

Действие

Инактивация гормона

Синтез

Пептидные: транскрипция – трансляция – модификация – накопление

Катехоламины: из аминокислотных предшественников в терминалях

Стероидные: из холестерина – C21, C19, C18

Хранение

Гранулы

Капельные включения

Синтез – выделение без хранения

Регуляция секреции

Субстратная

Нервная

Эндокринная

Нейрогормональная

Секреция

Базовая и дискретная

Под действием эндогенных ритмов

Под действием экзогенных ритмов

Эпизодический

Циркадный

Менструальный

Годичный

Секреция

Скорость зависит от

Возраста

Функционального состояния

Наличия стресса

Мотиваций

Природы гормона

Присутствия в крови субстратов, ионов

Hormone molecules diffuse from the blood through the walls of the capillaries into the interstitial spaces. Once within the interstitial spaces, they diffuse to the target cells. (a) As the concentration of free hormone molecules increases in the blood, more molecules diffuse from the capillary to the target cells. (b) As the concentration of free hormone molecules decreases in the blood, fewer diffuse from the capillary to the target cells.

Транспорт

В свободной форме

Связанные с белками плазмы

Адсорбированные форменными элементами крови

Транспорт белками переносчиками

Для гуморальных влияний характерны следующие свойства:

относительно медленное распространение химического вещества-регулятора с током крови (ликвора)

отсутствие точной адресации для химического регуляторного соединения, поступающего в кровь или лимфу (ликвор)

малая надежность связи, поскольку сигнальное вещество выводится из организма или разрушается.

Регуляция секреции гормонов: субстратная

Регуляция секреции: нервная

Регуляция секреции: эндокринная

Эндокринная регуляция

Рецепция

Рецепторы позволяют считывать информацию с гормона

Рецепторы могут быть расположены на

Плазматической мембране

В цитозоле

На мембранах органоидов

Все рецепторы специфичны

Клетки несут набор разных рецепторов

Существует *латентный период*

Рецепция

Если рецептор в мембране, то скорость и прочность взаимодействия рецептора с гормоном зависят от *вязкости мембранных липидов*

Регулирующее влияние факторов,

изменяющих обмен липидов в мембране могут регулировать чувствительность клетки к гормонам (*ферменты фосфолипаза A2, метилтрансфераза*),

изменяющих структуру белкового компонента мембраны (степень агрегации и дезагрегации мембранных *тубулиноподобных и актомиозиноподобных белков*)

Рецепция

Трансформация активации рецептора в сложную биореакцию

Прогрессивная амплификация сигнала

Распределение информации по всей клетке

Мембранные рецепторы

Рецепторы

В представлениях современной молекулярной физиологии клетки, основные процессы в воспринимающих сигнал клетках связаны с фосфорилированием и дефосфорилированием белковых молекул, подавляющее число которых являются ферментами.

Путем фосфорилирования молекуле сообщается определенное количество энергии, она *повышает реакционную способность*, переходит в активированное состояние или *меняет свою конформацию*, необходимую для выполнения специфических функций.

Для фосфорилирования имеется набор протеинкиназ.

Протеинкиназы модифицируют другие белки путём фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы (серин, треонин и тирозин) или гетероциклической аминогруппы гистидина.

Обратный процесс – дефосфорилирование обеспечивается тирозиновыми или сериновыми фосфатазами.

Действие

Вариабельность действия гормонов объясняется полиморфизмом рецепторов

Количество и плотность рецепторов постоянно изменяется, отражая жизнедеятельность клетки

Ответ определяется набором генов и белков, функционирующих в клетках мишенях

Конечный ответ зависит от

типа ткани

функционального состояния ткани

того, какие регуляторные воздействия испытывала клетка до поступления этого сигнала

какие еще регуляторы действуют в момент развития сигнала

Пример

Действие глюкагона и адреналина на печень

ускорение глюконеогенеза (если до Г и А действовали глюкокортикоиды)

распад гликогена (если до Г и А действовал инсулин)

Одна из наиболее важных и сложных проблем молекулярной эндокринологии – выяснение взаимосвязи, взаимоподчинённости и взаимодействия разных регуляторных сигналов и разных регуляторных

механизмов при реализации биологического эффекта

Действие

Внутриклеточные мишени:

Мембрана - мембранный потенциал, проницаемость, ионные каналы

Обмен кальция, сокращение, секреция

Энергетический обмен

Синтез белков – от гена до продукта

структурная перестройка хроматина

взаимодействие с рибосомами

Действие ферментов

Цитоскелет

Митоз

Как только гормон начинает действовать на клетку мишень одновременно возникает сигнал, тормозящий действие гормона

через другой гормон

через коррекцию физиологического сдвига, явившегося первичной причиной активации железы

Утилизация

Биотрансформация в органах

Ферментативное разрушение в плазме

Внутриклеточная деградация

Часто продукты распада также обладают регуляторными свойствами

Скорость метаболического очищения – скорость извлечения гормона из крови, обычно равно количеству плазмы, освободившемуся от гормона за минуту

Способы очищения плазмы:

Метаболическое разрушение в тканях

Связывание в тканях

Экскреция с желчью

Экскреция с мочой

Теоретическая схема изучения гормонов

Определение точной химической структуры и свойств гормона

Анализ синтетических аналогов

Сравнительная оценка значений разных сигналов

Использование ингибиторов

Физиологических

Фармакологических

Анализ содержания переносчиков

Анализ по изменениям физиологических (ЭЭГ, АД, фагоцитарной активности) и гистологических параметров (формула крови, гистология костного мозга)

Описание, характеристика начала и продолжительности активности

Системные принципы гормональной регуляции физиологических функций

Гормональная регуляция – направленное изменение физиологических функций, обусловленное действием гормонов и БАВ

Гормональное обеспечение физиологических функций реализуется по принципу избыточности (но есть системы, ограничивающие активность гормонов)

Высокая надежность (несколько механизмов распространения гормонов, несколько уровней регуляции образования гормонов, значительный резерв рецепторов)

Гормональная регуляция обеспечивает взаимодействие функций, дублирование процессов, включение резервных функций

Системная деятельность гормонов

В деятельности функциональных систем гормоны выполняют информативные и регуляторные функции и обеспечивают интеграцию физиологических процессов, направленных на достижение полезных приспособительных результатов функциональных систем организма

С участием гормонов происходит кодирование метаболических потребностей и их трансформация в мотивационное возбуждение мозга

Биохимия гормонов

Белково-пептидные гормоны

синтез с N-конца

у многих первые 20-25 АК остатков одинаковые (гидрофобные)

рибосома вместе с мРНК и синтезирующимся белком прикрепляется к мембране ретикулума

на мембране есть структуры, узнающие и связывающие эту последовательность

после терминации синтеза препрогормон оказывается внутри ретикулума

отщепляется «лишний» N-фрагмент

препрогормон становится прогормоном

Превращение прогормона в гормон

осуществляется в аппарате Гольджи

эндоплазматический ретикулум формирует специальные везикулы, которые затем отшнуровываются от него и попадают в цитоплазму

везикулы движутся в цитоплазме за счет энергозависимых процессов, в которых участвуют микротрубочки и микрофиламенты

специфическая протеаза отщепляет от прогормона «лишние» фрагменты

образующиеся молекулы гормона транспортируются к плазматической мембране

Везикулы с гормоном

внутри везикул содержатся специальные белки и кофакторы, что

приводит по мере транспорта везикул к их созреванию

завершается модификация молекулы гормона (например, ацетилирование N-конца белка или амидирование его C-конца)

после слияния зрелых везикул, содержащих молекулы гормона, с плазматической мембраной происходят их разрыв и выброс гормона

опустошенные везикулы вновь поступают в цитоплазму эндокринной клетки

Регуляция выброса белковых гормонов

от начала синтеза белково-пептидных гормонов до момента появления их в местах секреции проходит 1-3 ч

регуляция уровня этих гормонов в крови реализуется путем активации или ингибирования их секреции

НЕ путем изменения скорости синтеза или внутриклеточного транспорта

регуляторный сигнал, поступающий в эндокринную железу, вызывает опустошение части гранул, в результате чего концентрация гормона в крови может быстро и значительно повышаться

Концентрация белково-пептидных гормонов в крови обычно составляет 10^{-10} - 10^{-11} М.

При стимуляции эндокринной железы концентрация соответствующего гормона возрастает в 2-5 раз.

в состоянии покоя в крови человека содержится около 0,2 мкг АКТГ (в расчете на 5 л крови), при стрессе количество возрастает до 0,8-1,0 мкг.

в нормальных условиях в крови содержится 0,15 мкг глюкагона и 5 мкг инсулина

человек голоден, содержание глюкагона может повышаться до 1 мкг, а содержание инсулина - снижаться на 40-60%

после сытного обеда концентрация глюкагона в 1,5-2,8 раза снижается, а инсулина повышается до 10-25 мкг.

Полупериод жизни белково-пептидных гормонов в крови составляет 10-20 мин.

Они разрушаются протеиназами клеток-мишеней, крови, печени, почек, возможна инактивация гормона и в самой эндокринной железе.

Помимо протеиназ, инактивировать гормоны могут и другие ферменты, модифицирующие структуру белковой или пептидной молекулы.

Например, нативная молекула инсулина не подвергается протеолизу. Первым этапом в инактивации инсулина является действие трансдегидрогеназы, которая катализирует реакцию восстановления сульфгидридных групп в молекуле инсулина. Свободные цепи инсулина становятся доступными для протеолиза и разрушаются инсулиназой, протеиназой на мембранах клеток-мишеней, ферменты обладают специфичностью и высоким сродством к инсулину.

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

производные циклопентанпергидрофенантрена образуются из холестерина в коре надпочечников (кортикостероиды), а также в семенниках и яичниках (половые стероиды).

минорные количества половых стероидов могут образовываться в коре надпочечников, а кортикостероидов - в гонадах.

тип стероидного гормона, который образуется в той или иной ткани, определяется соотношением активности ферментов, катализирующих альтернативные пути его синтеза.

К стероидам относятся биологически активные соединения, главным образом, животного происхождения, являющиеся производными полициклического углеводорода гонана (старое название — стеран, систематическое название — циклопентанпергидрофенантрен).

Ядро гонана представляет собой конденсированную систему, состоящую из трех ядер циклогексана — А, В, С и ядра цикlopентана — D.

В функциональном плане в этой системе можно выделить два фрагмента:

- 1) система декалина, состоящая из ядер А и В;
- 2) система гидриндана, состоящая из циклов С и D.

Нумерацию атомов в ядре гонана осуществляют последовательно, вначале в декалиновом фрагменте, а затем в гидриндановом.

Холестерин для синтеза стероидных гормонов

большая часть холестерина, который используется для синтеза, поступает в эндокринные клетки из плазмы, где он связан преимущественно с ЛПНП.

около 30-40% холестерина - это эндогенный холестерин, который образуется в эндокринных клетках и запасается в липидных каплях.

и эндогенный, и экзогенный холестерин находятся в этерифицированной форме в виде эфиров с ненасыщенными жирными кислотами

Этапы синтеза стероидных гормонов

- 1) отщепление жирной кислоты холестеринэстеразой
- 2) поступление свободного холестерина в митохондрии, превращение в прегненолон

участвуют цитохром Р450 (оксидаза со смешанным типом действия), десмолаза и другие ферменты

лимитирующей стадией синтеза прегненолона является гидроксирование боковой цепи холестерина

характерно, что прегненолон оказывает ингибирующее влияние на этот процесс

Этапы синтеза стероидных гормонов

- 3) образовавшийся прегненолон покидает митохондрии и попадает в эндоплазматический ретикулум.

все дальнейшие реакции образования стероидных гормонов протекают на мембранах ретикулума или в цитоплазме.

Этапы синтеза стероидных гормонов

В коре надпочечников синтез стероидных гормонов стимулируется АКТГ, а в половых железах - лютеинизирующим гормоном (ЛГ)

Этапы синтеза стероидных гормонов

Гипофизарные гормоны (АКТГ, ЛГ)

активируют транспорт эфиров холестерина, а также расщепление эфирной связи

ускоряют также гидроксирование ациклической части молекулы холестерина и ее последующее отщепление,

т. е. активируют митохондриальные ферменты, участвующие в образовании прегненолона

активируют процессы окисления сахаров и жирных кислот в эндокринных клетках, что обеспечивает процессы стероидогенеза энергией и пластическим материалом

например, АКТГ стимулирует фосфоорилазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, изоцитратдегидрогеназу и малатдегидрогеназу; в результате накапливается НАДФН, необходимый для гидроксирования стероидов.

Молекулярные механизмы действия АКТГ и ЛГ

образование цАМФ и последующие реакции цАМФ-зависимого фосфорилирования

с помощью этого механизма стимулируется транспорт холестерина, активируются эстераза эфиров холестерина, триглицеридлипаза и фосфоорилаза

Стероиды надпочечников

образуется около 30 стероидов

большая часть из них, по-видимому, является прогормонами

например, дезоксикортикостерон оказывает то же действие, что и альдостерон, но он в 25-30 раз менее активен

кортикостероиды - это С21-стероиды, имеющие в кольце А двойную связь, ОН-группу в положении 21 и две кетогруппы (положения 3 и 20)

глюкокортикоиды

минералокортикоиды

Регуляция синтеза глюкокортикоидов

через систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники

факторы стресса (эмоциональное возбуждение, боль, холод и т.п.), тироксин, адреналин и инсулин стимулируют секрецию кортиколиберина

влияние на гипофиз, выделение АКТГ

влияние на КНП, выделение глюкокортикоидов

глюкокортикоиды вызывают перераспределение энергетических ресурсов между тканями и повышают устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям.

Регуляция синтеза минералокортикоидов

АКТГ влияет слабо

дополнительный механизм регуляции, ренин-ангиотензинная система анализаторы, реагирующие на давление крови, локализованы в афферентных артериолах почек

при снижении давления крови они вызывают секрецию ренина - специфической эндопротеазы

ренин отщепляет от α 2-глобулина крови С-концевой декапептид ангиотензин I

от С-конца пептида ангиотензинпревращающий фермент отщепляет 2 АК, образуется октапептид ангиотензин II

АП имеет специальные рецепторы на мембране клеток сосудов и коры надпочечников

Регуляция синтеза минералокортикоидов

ангиотензин II активирует фосфоинозитидный обмен, стимулируется вход Ca^{2+} в клетки

в результате активируется превращение кортикостерона или 11-дезоксикортикостерона в альдостерон

альдостерон действует на дистальные каналцы почек, потовые и слюнные железы, а также слизистую оболочку кишечника и увеличивает в них реабсорбцию Na^+ , Cl^- и HCO_3^-

Регуляция синтеза минералокортикоидов

кроме ангиотензина II и АКТГ, синтез и секрецию альдостерона стимулируют также гормон роста и ионы K^+ в плазме крови

Половые стероидные гормоны

Андрогены - мужские половые гормоны - являются С19-стероидами, которые продуцируются интерстициальными клетками семенников и в меньших количествах яичниками и корой надпочечников

ЛГ стимулирует начальные этапы биосинтеза стероидов в эндокринной железе, активирует также превращение тестостерона в дигидротестостерон в клетке-мишени, тем самым усиливая андрогенные эффекты

Половые стероидные гормоны

Эстрогены, или женские половые гормоны, в организме человека в основном представлены эстрадиолом

С18-стероиды с ароматизированным А-кольцом и ОН-группой в положении 3

в клетках-мишенях они, по-видимому, не метаболизируют

Половые стероидные гормоны

Действие андрогенов и эстрогенов направлено в основном на органы воспроизведения, проявление вторичных половых признаков, поведенческие реакции.

Андрогенам свойственны также метаболические эффекты - усиление синтеза белка в мышцах, печени и почках.

Эстрогены оказывают катаболическое влияние на скелетные мышцы, но

стимулируют синтез белка в сердце и печени.

Половые гормоны могут влиять на активность ключевых ферментов репликации ДНК, поэтому им свойственны митогенные эффекты.

Основные эффекты половых гормонов опосредуются процессами индукции и репрессии синтеза белка.

Общие влияние стероидных гормонов на общую нейроэндокринную регуляцию в организме
рецепторы стероидов есть во многих отделах мозга, изменение уровня этих гормонов в крови сказывается на функции ЦНС, работе гипоталамо-гипофизарной системы (например, глюкокортикоиды тормозят секрецию тироксина, действуя на гипоталамус).

Общие влияние стероидных гормонов
эстрогены индуцируют образование рецепторов прогестина в эпителиальных клетках, рецепторов окситоцина в матке
глюкокортикоиды усиливают чувствительность жировых клеток и сердца к катехоламинам (пермиссивный эффект)

Содержание стероидных гормонов в крови
содержание стероидов в крови определяется соотношением скоростей их синтеза и распада

регуляция этого содержания осуществляется главным образом путем изменения скорости синтеза

тропные гормоны (АКТГ, ЛГ) и ангиотензин стимулируют этот синтез

Изменение концентраций стероидов

В крови человека около 500 мкг кортизола.

При стрессе его содержание повышается до 2000 мкг.

Альдостерона около 0,5 мкг.

На бессолевой диете, содержание альдостерона повышается до 2 мкг.

У мужчин содержание тестостерона (20-40 мкг) больше, чем у женщин (2-4 мкг).

Содержание же эстрадиола у женщин (0,25-2,5 мкг, при беременности 50-100 мкг) большее, чем у мужчин (0,1-0,2 мкг).

Стероиды в крови

90-95% стероидных гормонов в крови обычно находится в связанном состоянии с белками плазмы

действующие концентрации стероидных гормонов 10^{-8} - 10^{-10} М

полупериод их жизни в крови человека равен 0,5-1,5 ч

распад стероидных гормонов может происходить во многих тканях: печени, почках, кишечнике, мышцах и др.

Инактивация стероидных гормонов

восстановления двойной связи в кольце А и гидроксирование

у эстрогенов, имеющих ароматическое А-кольцо, восстановления двойных связей не происходит

гидроксилирование и метоксилирование
эти модификации лишают молекулу биологической активности, и повышают ее гидрофильность

это имеет важное значение для экскреции метаболитов почками

присоединение к инактивированным гормонам сульфата, фосфата, глюкуроновой кислоты и глутатиона делает молекулы еще более гидрофильными и тем самым ускоряет их удаление из организма

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

синтез протекает в щитовидной железе

окисление йодида (химически инертен) происходит при участии пероксидазы

йодиниум - ион I^+ - присоединяется к фенольному кольцу тирозила или к имидазольному кольцу гистидила, входящих в состав белков

в щитовидной железе йодируется главным образом тиреоглобулин - тетрамерный белок, содержащий около 120 тирозилов

йодирование тирозиловых остатков при участии H_2O_2 , образование монойодтирозилов и дийодтирозилов

внутримолекулярная перегруппировка - сшивка двух йодированных тирозилов (окислительная реакция с участием пероксидазы), образование в составе тиреоглобулина трийодтиронина и тироксина

протеолиз тиреоглобулина

при расщеплении одной молекулы белка образуется всего 2-5 молекул тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3).

Регуляция выделения тиреоидных гормонов

контроль гипоталамо-гипофизарной системы

тиролиберин, секретируемый гипоталамусом, связывается с рецепторами аденогипофиза и вызывает секрецию тиреотропного гормона

тиреотропный гормон активирует аденилатциклазу щитовидной железы, стимулирует синтез и секрецию T_3 и T_4

адреналин и простагландин E_2 также могут повышать концентрацию цАМФ в щитовидной железе, вызывают такие же эффект

Регуляция выделения тиреоидных гормонов

активный транспорт ионов йода в железу происходит против 500-кратного градиента

ускоряется путем цАМФ-зависимого фосфорилирования клеточных мембран щитовидной железы

тиреотропин стимулирует также синтез рибосомальной РНК и мРНК тиреоглобулина, т.е. происходит усиление как транскрипции, так и трансляции белка, служащего источником тирозинов для синтеза T_3 и T_4

Регуляция выделения тиреоидных гормонов

тиреотропин стимулирует рост эпителиальных клеток щитовидной железы, пиноцитоз коллоида

эти клетки формируют фолликул, в полости которого (бесклеточная среда, заполненная коллоидом, основной частью которого является тиреоглобулин) происходит йодирование тирозидов

на апикальной стороне эндотелиальных клеток происходит захват частичек коллоида (вместе с йодированным тиреоглобулином)

образуются пиноцитозные пузырьки, которые сливаются с лизосомами, тиреоглобулин расщепляется, Т3 и Т4 через базальную мембрану секретируются в кровь и лимфу

Таким образом, тиреотропин ускоряет не только биосинтез, но и секрецию Т3 и Т4.

При повышении в крови концентрации Т3 и Т4 подавляется секреция тиреолиберина и тиреотропного гормона.

Тиреотропные гормоны повышают в плазме крови концентрацию протеиназ, расщепляющих тиреолиберин.

Ретроингибирование, наблюдающееся в процессах биосинтеза тиреоидных гормонов, может сказываться и на других гормональных системах организма, так как тиреолиберин стимулирует секрецию не только тиреотропного гормона, но и гормона роста, а кроме того, вызывает так называемые поведенческие эффекты.

Т4 тормозит синтез тиреоглобулина.

Тиреоидные гормоны являются долгожителями среди всех гормонов и нейромедиаторов.

Они могут циркулировать в крови в неизменном виде в течение нескольких дней.

Такая устойчивость гормонов объясняется образованием прочной связи с Т4-связывающими глобулинами и преальбуминами в плазме крови.

Эти белки имеют в 10-100 раз большее сродство к Т4, чем к Т3, поэтому в крови человека содержится 300-500 мкг Т4 и лишь 6-12 мкг Т3.

Инактивация тиреоидных гормонов

наиболее уязвимыми в молекулах Т3 и Т4 являются атомы йода в положениях 3' и 5'.

их отщепление приводит к потере биологической активности гормона.

дейодирование наружного кольца тироксина происходит в ЩЖ, печени, формируются Т3.

внутреннее кольцо дейодируется преимущественно в печени, ЩЖ, почках, образуется реверсивный (обратный) Т3, имеющий незначительную физиологическую активность.

Инактивация тиреоидных гормонов

Тиронин и йодтиронин могут подвергаться декарбоксилированию, дезаминированию и переаминированию.

В печени и почках могут образовываться конъюгаты тиронина с глюкуроновой кислотой или сульфатом, после чего конъюгат экскретируется.

КАТЕХОЛАМИНЫ

источник катехоламинов - тирозин, однако в случае биосинтеза катехоламинов метаболизму подвергается свободная аминокислота, а не тирозин белка

образование катехоламинов происходит через стадии окисления, декарбоксилирования и метилирования молекулы

синтез катехоламинов происходит в аксонах нервных клеток, запасание - в специальных везикулах

катехоламины, образующиеся в мозговом слое надпочечников, секретируются в кровь, а не в синаптическую щель, т.е. являются типичными гормонами

Места синтеза катехоламинов

Синтез в гипоталамусе заканчивается образованием и накоплением в везикулах дофамина.

Адреналин и норадреналин образуются этими клетками в минорных количествах.

Предполагается, что пролактостатином, т. е. гормоном гипоталамуса, подавляющим секрецию пролактина, является дофамин.

Известны и другие структуры мозга (например, стриарная система), которые находятся под влиянием дофамина и нечувствительны, например, к адреналину.

Места синтеза катехоламинов

В симпатических нервных волокнах дофамин быстро превращается в норадреналин, который хранится в синаптических пузырьках.

Адреналина в этих волокнах значительно меньше, чем норадреналина.

В мозговом слое надпочечников биосинтез завершается образованием адреналина.

Норадреналина образуется в 4-6 раз меньше, а дофамин сохраняется лишь в следовых количествах.

Места синтеза катехоламинов

Превращение тирозина в диоксифенилаланин (ДОФА), а затем в дофамин протекает в цитоплазме.

Дофамин проникает в специальные везикулы, и если в них есть соответствующий фермент (дофамин-β-оксидаза) и кофакторы, то дофамин превращается в норадреналин.

Норадреналин может секретироваться из этой везикулы во внеклеточное пространство или же выходить из нее в цитоплазму нервной клетки и там под действием метилазы превращаться в адреналин.

Адреналин из цитоплазмы поступает в специальные везикулы на плазматической мембране, а затем из них секретируется.

Секреция катехоламинов

В везикулах, запасующих катехоламины, содержатся также специальный

катехоламинсвязывающий белок и АТФ.

Секреция сопровождается выбросом в кровь или в синаптическую щель как катехоламинов, так и АТФ и связывающего белка.

Благодаря существованию нервно-рефлекторных связей надпочечники отвечают усилением синтеза и секреции катехоламинов в ответ на болевые и эмоциональные раздражители, гипоксию, мышечную нагрузку, охлаждение и т.п.

Гуморальные пути регуляции - синтез и секреция катехоламинов могут повышаться под действием инсулина, глюкокортикоидов, при гипогликемии.

Регуляция секреции катехоламинов

Катехоламины подавляют как собственный синтез, так и секрецию.

Адреналин является мощным ингибитором метилазы, катализирующей превращение норадреналина в адреналин.

Активируя аденилатциклазу нейросекреторной клетки, катехоламины могут вызывать цАМФ-зависимое фосфорилирование тирозингидроксилазы, в результате чего активность начального фермента в процессе биосинтеза катехоламинов резко снижается.

Катехоламины в крови

Определенные количества катехоламинов могут диффундировать из синапсов в межклеточное пространство, а затем в кровь. Поэтому содержание норадреналина в крови может быть большим, чем содержание адреналина, несмотря на то что мозговое вещество надпочечников секретирует в кровь адреналин, а норадреналин секретируется в синапсах.

Катехоламины в крови

Суммарное содержание катехоламинов в крови человека равно 1,5-2,5 мкг. При стрессе оно повышается в 4-8 раз. Период полужизни катехоламинов в крови равен 1-3 мин.

Гематоэнцефалический барьер не пропускает катехоламины из крови в мозг. В то же время ДОФА (диоксифенилаланин) - предшественник катехоламинов - легко проникает через этот барьер и может усилить образование катехоламинов в мозге.

Инактивация катехоламинов

в тканях-мишенях, а также в печени и почках

два фермента - моноаминоксидаза, расположенная на мембране митохондрий, и цитозольный фермент катехол-О-метилтрансфераза

моноаминоксидаза вызывает окислительное дезаминирование не только катехоламинов, но и гистамина, тирамина, серотонина и др.

катехол-О-метилтрансфераза катализирует оксиметилирование катехольного кольца

минорные количества катехоламинов экскретируются в виде сульфопроизводных и глюкуронидов

Эйкозаноиды

Эйкозаноиды — окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот — эйкозотриеновой (C20:3), арахидоновой (эйкозотетраеновая, C20:4), тимнодоновой (эйкозопентаеновая, C20:5).

Пищевыми источниками полиненасыщенных жирных кислот являются растительные масла, рыбий жир и препараты омега-3-жирных кислот.

Выделяют продукты циклооксигеназы (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны) и продукты липоксигеназы (лейкотриены)

Эйкозаноиды

Эйкозаноиды влияют на сократимость ГМК сосудов и бронхов, изменяют порог болевой чувствительности и участвуют в регуляции многих функций организма (поддержание гемостаза, секреция желудочного сока, поддержание иммунного статуса и т.д.).

Например, в лёгких ПгD2 и лейкотриен C4 — мощные сократительные агонисты для ГМК воздухоносных путей, их эффекты соответственно в 30 и в 1000 раз сильнее гистамина.

ПгE2 — вазодилататор, лейкотриены D4 и E4 — вазоконстрикторы, они также увеличивают проницаемость стенки кровеносных сосудов.

Простагландины

Простагландины (ПГ) — синтезируются практически во всех клетках, кроме эритроцитов и лимфоцитов.

Выделяют типы простагландинов A, B, C, D, E, F.

Пг при физиологических значениях pH плохо проникают через биологические мембраны.

Их трансмембранный транспорт осуществляют специальные белки-транспортёры, встроенные в клеточные мембраны.

Рецепторы Пг встроены в плазматическую мембрану клеток-мишеней и связаны с G-белками.

Ингибиторы синтеза — аспирин, индометацин

Простагландины, функции

изменение тонуса гладких мышц бронхов,

мочеполовой и сосудистой систем

ПгA, ПгE снижают АД

ПгA — выраженное диуретическое и натрийуретическое действие у гипертоников

Пг — стимуляторы секреции ренина

стимулируют гладкую мускулатуру женских половых путей, способствуют перемещению сперматозоидов в фаллопиевы трубы

ПгF2 — средство для прерывания беременности или индукции родовой деятельности

овуляторная реакция на ЛГ не развивается, если присутствуют ингибиторы синтеза ПГ

в матке женщин, страдающих от дисменореи обнаружена гиперпродукция

Пг

Простагландины, функции
желудочно-кишечного тракта

ПгЕ2 – мощное стимулирующее действие на двигательную активность кишечника

ПгЕ – лечебное средство при пептических язвах (снижает кислотность)

у плода высокая концентрация Пг в аорте, легочной артерии – роль в развитии ССС, сохранение ее в пренатальном состоянии

Хейман продемонстрировал заращение артериального протока у недоношенного ребенка при введении ингибитора Пг-синтазы

влияют на температуру тела

ПгЕ – мощный пироген, потенцирует температурную реакцию на введение других пирогенов

Простагландины, функции

Увеличивая уровень цАМФ в клетке Пг до некоторой степени имитируют эффекты гормонов (ТТГ, АКТГ, ЛГ, ПТГ) или противодействуют гормональному стимулу (липолитические гормоны, АДГ)

Комплекс Пг-рецептор может влиять на активность G –белков

Действие на НС – может развиваться ступор, кататония (двигательные расстройства), перевозбуждение

Действие на кожу

повышение сосудистой проницаемости при воспалении

восстановление кожных повреждений

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

образуются из ненасыщенных жирных кислот

количество ненасыщенных связей в молекуле простагландинов обозначают цифрой, стоящей справа внизу от названия: ПГ1, ПГ2, ПГ3

подразделяют на группы:

А - ненасыщенные кетоны,

Е - оксикетоны,

F - 1,3-диолы.

Биосинтез простагландинов начинается с отщепления арахидоновой кислоты от мембранного фосфолипида или диацилглицерина.

Эту реакцию катализирует фосфолипаза А2, липаза моноацилглицерина или липаза триглицеридов.

Циклооксигеназа при участии O₂ преобразует арахидоновую кислоту в эндоперекись, из которой образуется целое семейство простагландинов.

Простагландин-синтетазный комплекс представляет собой полиферментную систему, функционирующую на мембранах эндоплазматического ретикулума.

Образующиеся простагландины проникают в плазматическую мембрану клетки.

Выходят из клетки и через межклеточное пространство переносятся на соседние клетки или проникают в кровь и лимфу.

Регуляция синтеза ПГ

Лимитирующий этап в биосинтезе - высвобождение арахидоновой кислоты,

происходит при повышении в цитоплазме клетки ионов Ca^{2+} или цАМФ.

Многие гормоны и факторы роста стимулируют образование диацилглицерина - источника арахидоновой кислоты.

В семенниках и яичниках арахидоновая кислота отщепляется не только от фосфолипидов, но и от этерифицированного холестерина.

ЛГ путем повышения концентрации цАМФ стимулирует холестеринэстеразу и холестеринацилтрансферазу, в результате чего образуются свободный холестерин, поступающий в стероидогенез, и арахидоновая кислота - источник простагландинов.

Простагландины группы Е могут активировать аденилатциклазу, а F - увеличивать проницаемость мембран для Ca^{2+} .

Поскольку цАМФ и Ca^{2+} стимулируют синтез простагландинов, замыкается положительная обратная связь в специфических регуляторов.

Во многих тканях кортизол тормозит высвобождение арахидоновой кислоты, тем самым подавляя образование простагландинов.

Именно этим принято объяснять противовоспалительное действие глюкокортикоидов.

Простагландин Е1 является мощным пирогеном.

Подавлением синтеза этого простагландина объясняют терапевтическое действие аспирина, который ингибирует циклооксигеназу, вызывая ее ацетилирование.

Простагландины во внутренней среде

Период полужизни 1-20 с.

У человека и большинства млекопитающих основной путь инактивации простагландинов - это окисление 15-гидроксигруппы до соответствующего кетона.

Данную реакцию катализирует 15-гидрокси-простагландин-дегидрогеназа - фермент, который есть практически во всех тканях, но в наибольшем количестве содержится в легких.

Окисление ОН группы в положении 15 приводит к инактивации молекулы, поэтому кровь, прошедшая через легкие, полностью лишена биологически активных простагландинов.

Простагландины во внутренней среде

Дальнейшая деградация простагландинов происходит путем восстановления двойной связи (в положении 13-14), β -окисления COOH -конца и ω -окисления CH_3 -конца молекулы.

После этого образуется 16-углеродная дикарбоновая кислота, которая

выводится из организма.

Простациклины

Простациклины – подвид простагландинов (Pg I), дополнительно обладают особой функцией — ингибируют агрегацию тромбоцитов и обуславливают вазодилатацию. Особенно активно синтезируются в эндотелии сосудов миокарда, матки, слизистой желудка.

Циркулирует в крови, представляя собой постоянный антикоагулянтный «сигнал» для внутрисосудистных тромбоцитов

Эстрогены повышают продукцию простациклина в культуре клеток кровеносных сосудов, у женщин предменопаузального возраста редко встречается дегенеративные повреждения сосудов

Влияние Пг на свертывание крови

ПгE1 повышает уровень цАМФ

Увеличенная концентрация цАМФ препятствует агрегации тромбоцитов и высвобождению содержимого их плотных гранул

ПгE2 снижают уровень цАМФ (происходит агрегация и выброс)

Ингибиторы синтеза Пг препятствуют агрегации и высвобождению содержимого гранул

Лейкотриены

Яд кобры вводили в легкие собаки – бронхосуживающий фактор, действующий дольше гистамина – МРВ А – медленно реагирующее вещество анафилаксии

МРВ А – секретируется тучными клетками, участвует в реакциях гиперчувствительности, вырабатывается в легких астматиков

Лейкотриены (Lt) активно синтезируются в лейкоцитах, в клетках лёгких, селезёнки, мозга, сердца.

Выделяют 6 типов лейкотриенов: А, В, С, D, Е, F.

Функции лейкотриенов

в лейкоцитах стимулируют подвижность, хемотаксис и миграцию клеток в очаг воспаления вызывают сокращение мускулатуры бронхов в дозах в 100—1000 раз меньших, чем гистамин

стимулирующее влияние на секрецию слизи

МРВ А увеличивает проницаемость мелких сосудов, влияет на тонус гладких мышц артерий, оказывает инотропное влияние на миокард, снижают коронарный кровоток

Тромбоксаны

Тромбоксаны (Tx) образуются в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию и вызывают сужение мелких сосудов

Мобилизует внутриклеточные запасы кальция, который опосредует выброс содержимого и стимулирует сократительные белки тромбоцитов

Кинины

группа специфически активных олигопептидов, которые являются

средством для управления функциями живых структур.

Наиболее важными в группе кининов являются:

каллидин

брадикинин

дез-аргинин-брадикинин

Брадикинин

Брадикинин открыт в 1948 году коллективом бразильских учёных, руководил которым М. Роша э Силва.

Пространственная структура брадикинина была теоретически рассчитана группой учёных под руководством Станислава Галактионова в середине 1970-х годов в Минске.

Каллидин и брадикинин образуются при действии фермента калликреина на молекулу предшественника (кининогена).

Предшественники калликреинов находятся в плазме крови и в тканях и активируются различными воздействиями, в частности веществом, называемым фактором XII плазмы крови (фактор Хагемана, Hageman - пациент, в крови у которого данное вещество было обнаружено в 1955 г. доктором Oscar Ratnoff).

Кининогены, циркулирующие с кровью, синтезируются в печени.

различают высокомолекулярные кининогены и низкомолекулярные кининогены

Образовавшийся брадикинин быстро разрушается (кинин-пептидазами) на неактивные метаболиты. Период естественного полураспада брадикинина ~ 17 с.

Из-за быстрого синтеза и разрушения концентрация брадикинина в плазме крови, тканях изменяется в очень больших пределах.

Брадикинин может быть конечным звеном в управлении, средством реализации управления многими функциями организма, как в условиях нормы, так и при патологии.

Действие брадикинина

через В2-рецепторы, расслабляет гладкие мышечные волокна артериол микроциркуляторного русла

влияет на процессы роста и деления клеток миокарда

является специфическим эндогенным медиатором в защите клеток миокарда от ишемии

появляется в коже при действии тепла и является одним из факторов, обуславливающих расширение кровеносных сосудов при гипертермии

участвует в управлении образования секрета слюнных желёз (за счет увеличения потока крови к слюнным железам)

стимулирует образование эндотелиальными клетками NO, простагландина I₂, эндотелиального гиперполяризующего фактора

вызывает выведение активатора плазминогена тканевого типа (профермент плазмина, фермента, гидролизующего фибриноген и фибрин)

тормозит активацию кровяных пластинок, вызванную тромбином фактор, обеспечивающий болевую чувствительность (плазменным алгоген)

Гистамин

Гистамин — биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного типа, регулятор многих физиологических процессов.

Гистамин

Гистамин депонируется в тучных клетках, базофилах в виде комплекса с гепарином

Свободный гистамин быстро деактивируется окислением (диаминоксидазой) либо метилируется (гистамин-N-метилтрансферазой)

Три подгруппы гистаминовых (H) рецепторов: H1-, H2- и H3-рецепторы

Конечные метаболиты гистамина — имидазолилуксусная кислота и N-метилгистамин выводятся с мочой

В обычных условиях гистамин находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии.

При различных патологических процессах (анафилактический шок, ожоги, обморожения, сенная лихорадка, крапивница и аллергические заболевания), а также при поступлении в организм некоторых химических веществ количество свободного гистамина увеличивается.

Действие гистамина

вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов)

застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок

сгущение крови

отёк окружающих тканей

расширяет капилляры и понижает артериальное давление

вызывает усиление секреции желудочного сока

СЕКРЕЦИЯ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Благодаря своей липофильности стероидные гормоны не накапливаются в эндокринных клетках, а легко проходят через мембрану и поступают в кровь и лимфу. Поэтому регуляция содержания этих гормонов в крови осуществляется путем изменения скорости их биосинтеза.

Тиреоидные гормоны также липофильны и также легко проходят через мембрану, однако они ковалентно связаны в эндокринной железе с тиреоглобулином, поэтому могут секретироваться только после нарушения этой связи.

Чем больше йодированных тиронилов в составе тиреоглобулина и чем выше скорость протеолиза йодированного белка, тем больше будет тиреоидных гормонов в крови.

Регуляция содержания тиреоидных гормонов осуществляется двумя путями - ускорением как процессов йодирования, так и разрушения

тироглобулина.

Гормоны, имеющие белковую и пептидную природу, а также катехоламины, гистамин, серотонин и т. п. - это гидрофильные вещества, которые не могут диффундировать через мембрану. Для секреции этих молекул созданы специальные механизмы, чаще всего пространственно и функционально разобщенные с процессами биосинтеза.

Существование прогормонов защищает эндокринную железу от местного действия гормона, а также обеспечивает его внутриклеточный транспорт.

По мере превращения препрогормона в гормон обычно возрастает гидрофильность молекулы.

В везикулах завершается синтез молекулы гормона, мембрана везикулы защищает гормон от инактивации, но главный выигрыш, который дает такой способ запасаения гормона, - это возможность одновременного выброса в кровь большого количества регулятора.

Поступив в кровь, гормоны связываются с транспортными белками. Белки крови связывают молекулы гормона, тем самым защищая их от разрушения и экскреции. Однако, находясь в комплексе с белками крови, гормон не может взаимодействовать с рецептором.

Роль гормонсвязывающих белков

К числу гормонсвязывающих белков относятся транскортин, связывающий кортикостероиды, тестостерон-эстрогенсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий преальбумин и т. д.

Едва ли не все гормоны могут связываться с альбумином, концентрация которого в крови в 1000 раз выше концентрации других гормонсвязывающих белков.

Однако сродство к альбумину у гормонов в десятки тысяч раз ниже, поэтому с альбуминами обычно связано 5-10% гормонов, а со специфическими белками - 85-90%.

Концентрация гормонсвязывающих белков в крови может зависеть от функционального состояния организма, прежде всего от гуморальных факторов регуляции.

Например, тиреоидные гормоны индуцируют образование тестостерон-эстрогенсвязывающего глобулина и транскортина.

Последовательность включения регуляторных систем

На отклонение от нормы того или иного процесса жизнедеятельности первой реагирует нервная система регуляции.

Нейромедиаторы, изменяя активность ионных каналов (являющихся одновременно рецепторами нейромедиаторов), вызывают гипер- или деполяризацию мембраны.

Эта регуляция клеточной активности, происходящая за счет физических процессов (перемещение ионов через мембрану), развивается и гасится за доли секунд.

Если нервная система не в состоянии вернуть тот или иной фактор гомеостаза к норме, подключаются гормоны, действующие через мембранные рецепторы и системы вторичных посредников, которые стимулируют химическую модификацию белков.

Наиболее хорошо изучено фосфорилирование, но известны также такие модификации белков, как миристилирование, АДФ-рибозилирование, гликозилирование и др., которые тоже могут находиться под контролем гормонов и изменять каталитическую активность, субклеточную локализацию или продолжительность жизни белков.

Регуляция, происходящая за счет химических процессов (синтез и расщепление вторичного посредника, фосфорилирование и дефосфорилирование белка), развивается и гасится за минуты или десятки минут.

Если же отклонения от нормы того или иного процесса достигают опасных для организма величин или же должны произойти морфогенетические изменения организма, подключаются стероидные и тиреоидные гормоны, которые имеют цитозольные или ядерные рецепторы, что позволяет им взаимодействовать с хроматином и влиять на экспрессию генов.

Эта регуляция, развивающаяся путем индукции или репрессии синтеза мРНК и белков, реализуется спустя 3-6 ч после появления гормона в крови, а гасится спустя 6-12 ч.

Промежуточное положение в этой иерархии занимают факторы роста, рецепторы которых являются тирозиновыми киназами.

Взаимодействие фактора роста с рецептором приводит сначала к фосфорилированию определенных белков по ОН-группам тирозина, а затем к делению клеток.

Следует отметить также, что многие нейромедиаторы (ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота и др.), диффундируя из синаптической щели (которая всегда сообщается с межклеточным пространством) в кровь, приобретают свойства гормонов, вызывающих фосфорилирование белков.

Три разных по длительности действия класса веществ нейро-эндокринной регуляции

Лекция 5-6

Механизмы действия гормонов на уровне клетки

Рецепторы гормонов и их активация

Внутриклеточные сигналы гормон-рецепторного взаимодействия

Механизмы вторичных посредников, осуществляющих передачу гормональных влияний внутри клетки

Цель - белок

Биоактивность белка зависит от его третичной и четвертичной структур, которые могут изменяться под действием:

аллостерических модуляторов, *которые нековалентно связываются с белком на определенном расстоянии от его активного центра*

ковалентных модуляторов, *таких, как фосфат, который присоединяется к белку с помощью киназ и отщепляется фосфатазами*

Цель - фермент

Изменение активности фермента

через изменение степени сродства к реагентам

через увеличение количества молекул фермента

быстрее синтезируется

медленнее распадается

Связывание гормона с рецептором должно приводить к образованию химического сигнала внутри клетки, который вызывает специфический биологический ответ

Клеточные рецепторы

Мембранные

Цитозольные

Ядерные

обнаружение рецепторов в цитозоле в отсутствие гормона при проведении биохимических экспериментов объясняется выходом непрочно связанных с ядром свободных рецепторов в растворимую фракцию

в свете современных представлений так называемые цитозольные рецепторы следует рассматривать как легко экстрагируемые из ядер в экспериментальных условиях свободные формы рецепторов

Функциональные участки мембранных рецепторов

Домен узнавания

расположен в N-концевой части полипептидной цепи на внешней стороне клеточной мембраны;

Трансмембранный домен

сопряжённых с G-белками (7 α -спиральных полипептидных последовательностей)

одна α -спирализованная полипептидная цепь

Цитоплазматический домен

создаёт химический сигнал в клетке
Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов
Домен узнавания и связывания
на С-концевом участке полипептидной цепи рецептора
Домен связывания ДНК
Вариабельная область рецептора
на N-концевом участке
отвечает за связывание с другими белками, вместе с которыми участвует в регуляции транскрипции

Регуляция количества и активности рецепторов

концентрация рецепторов внутри клетки или на её поверхности и их сродство к данному гормону в норме регулируются различными способами, а также могут меняться при заболеваниях или при использовании гормонов или их агонистов в качестве лекарственных средств.

Например, при воздействии β -адренергических агонистов на клетки в течение нескольких минут в ответ на новое добавление агониста прекращается активация аденилатциклазы, и биологический ответ исчезает.

Такое снижение чувствительности рецептора к гормону (десенситизация) может происходить в результате *изменения количества рецепторов* по механизму понижающей регуляции.

Гормон связывается с рецептором, комплекс гормон-рецептор путём эндоцитоза проникает в клетку (интернализуется), где часть рецепторов подвергается протеолитическому расщеплению под действием ферментов лизосом, а часть инактивируется, отделяясь от мембраны.

Это приводит к уменьшению количества рецепторов на плазматической мембране.

При снижении концентрации гормона рецепторы возвращаются на поверхность клетки, и чувствительность к гормону восстанавливается.

Активность рецептора, т.е. его сродство к гормону, может изменяться также в результате *ковалентной модификации*, главным образом путём фосфорилирования.

Концентрация внутриклеточных рецепторов может также регулироваться по механизму индукции и репрессии.

Группы гормонов по механизму действия

1) гормоны, взаимодействующие с мембранными рецепторами (пептидные гормоны, адреналин, цитокины, эйкозаноиды).

2) гормоны, взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами (стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы).

Внутриклеточные события при связывании гормона с рецептором

1 - изменение конформации рецептора

2 - «1» улавливается другими макромолекулами,

т.е. сопряжение одних молекул с другими (трансдукция сигнала)

3 - генерируется сигнал, который регулирует клеточный ответ путём изменения активности или количества ферментов и других белков.

Основные этапы передачи гормональных сигналов

Схема передачи сигнала для метаботропного рецептора

взаимодействие рецептора с сигнальной молекулой (первичным посредником);

активация мембранного фермента, ответственного за образование вторичного посредника;

образование вторичного посредника (цАМФ, цГМФ, ИФЗ, ДАГ или Ca^{2+});

активация посредниками специфических белков, в основном протеинкиназ, которые, в свою очередь, фосфорилируя ферменты, оказывают влияние на активность внутриклеточных процессов.

Мембранный рецептор – цитоплазматический комплекс ферментов – внутриядерные процессы

например, гормон роста, пролактин, интерферон, цитокины

1) взаимодействуют с мембранными рецепторами,

ассоциированными с цитоплазматическими протеинкиназами ("Янус-киназами" = киназами семейства JAK)

2) димеризация рецептора, присоединение Янус-киназ, их аутофосфорилирование и активация

3) связывание с белками активаторами транскрипции (STAT - *signal transducer and activator of transcription* - переносчик сигнала и активатор транскрипции).

4) фосфорилирование белков STAT, образование димеров, транспорт в ядро, связывание со специфическими участками ДНК

5) участие в регуляции *транскрипции*

Внутриклеточные рецепторы

стероидные и тиреоидные гормоны регулируют скорость транскрипции специфических генов

!!! в отсутствие гормона внутриклеточные рецепторы связаны с другими белками, что препятствует связыванию рецептора с молекулой ДНК !!!

например, рецепторы глюкокортикоидов образуют в цитозоле комплекс с шапероном

взаимодействие гормона с центром связывания на С-концевом участке полипептидной цепи рецептора вызывает конформационные изменения и освобождение рецептора от шаперона

образование гомодимера рецептора

узнавание димером рецептора специфической последовательности нуклеотидов, которая расположена в промоторной области гена.

Взаимодействие со участком ДНК

HRE (от англ, *hormone response element*), элемент, реагирующий на

воздействие гормона

центральный домен рецептора содержит аминокислотную последовательность, образующую 2 "цинковых пальца"

в каждом "цинковом пальце" атом цинка связан с 4 остатками цистеина

один «палец» отвечает за связывание с ДНК, второй участвует в димеризации рецепторов.

взаимодействие комплекса гормон-рецептор с определённой последовательностью нуклеотидов в промоторной части ДНК приводит к активации транскрипции.

Последовательность событий, приводящих к активации транскрипции увеличивается (при взаимодействии с энхансером) или уменьшается (при взаимодействии с сайленсером) доступность промотора для РНК-полимеразы соответственно увеличивается или уменьшается скорость транскрипции структурных генов

увеличивается или уменьшается скорость трансляции

изменяется количество белков, которые могут влиять на метаболизм и функциональное состояние клетки

Эффекты гормонов, которые передают сигнал через внутриклеточные рецепторы, нельзя наблюдать сразу, так как на протекание матричных процессов (транскрипцию и трансляцию) требуются часы.

Воздействие на уровне генетического аппарата

Передача сигналов через рецепторы, сопряжённые с ионными каналами

Рецептор состоит из цилиндрических субъединиц, расположенных в мембране параллельно друг другу.

Между ними вдоль оси цилиндров находится заполненный молекулами воды канал.

Влияют на каналы

Структурно-функциональная организация G-белков

G-белки (ГТФ-связывающие белки) – универсальные посредники при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников гормонального сигнала.

G-белки – олигомеры, состоящие из α , β и γ -субъединиц.

G-белки принято различать по их α -субъединицам.

Структурно-функциональная организация G-белков

Каждая α -субъединица в составе G-белка имеет специфические центры: связывания ГТФ или ГДФ;

взаимодействия с рецептором;

связывания с $\beta\gamma$ -субъединицами;

фосфорилирования под действием протеинкиназы C;

взаимодействия с ферментом аденилатциклазой или фосфолипазой C.

Регуляция активности G-белков

Различают

неактивную форму G-белка - комплекс $\alpha\beta\gamma$ -ГДФ
активированную форму $\alpha\beta\gamma$ -ГТФ.

Активация G-белка происходит при взаимодействии с комплексом гормон-рецептор.

Изменение конформации G-белка снижает сродство α -субъединицы к молекуле ГДФ и увеличивает к ГТФ.

Замена ГДФ на ГТФ в активном центре G-белка нарушает комплементарность между α -ГТФ и $\beta\gamma$ -субъединицами.

Цикл G-белков

Рецептор, связанный с сигнальной молекулой, может активировать большое количество молекул G-белка, таким образом обеспечивая усиление внеклеточного сигнала на этом этапе.

Активированная α -субъединица G-белка (α -ГТФ) взаимодействует со специфическим белком клеточной мембраны и изменяет его активность.

Таковыми белками могут быть ферменты аденилатциклаза, фосфолипаза C, фосфодиэстераза, Na^+ -каналы, K^+ -каналы.

Следующий этап цикла функционирования G-белка – дефосфорилирование ГТФ, связанного с α -субъединицей катализирует эту реакцию сама α -субъединица.

Дефосфорилирование приводит к образованию комплекса α -ГДФ, который не комплементарен специфическому белку мембраны, но имеет высокое сродство к $\beta\gamma$ -протомерам.

G-белок возвращается к неактивной форме - $\alpha\beta\gamma$ -ГДФ.

α -субъединицы G-белков совершают челночное движение, перенося стимулирующий или ингибирующий сигнал от рецептора, который активирован первичным посредником (гормоном), на фермент, катализирующий образование вторичного посредника

Информация (регуляторная система) – первичный посредник – рецептор – G-белок – вторичный посредник – информация в клетке

Регуляция G-белков

Некоторые формы протеинкиназ могут фосфорилировать α -субъединицы G-белков.

Фосфорилированная α -субъединица не комплементарна специфическому белку мембраны, поэтому не может участвовать в передаче сигнала.

Участие G белка

$\text{Г} + \text{Р} + \text{G-}\gamma\beta\alpha\text{ГДФ} + \text{ГТФГ*Р*G-}\gamma\beta\alpha\text{ГТФ} + \text{ГДФ}$

$\text{Г*Р*G-}\gamma\beta\alpha\text{ГТФГ*Р*G-}\gamma\beta + \text{G-}\alpha\text{ГТФ}$

$\text{G-}\alpha\text{ГТФ} + (\text{аденилатциклаза}) + \text{АТФ} \rightarrow \text{цАМФ} + \text{G-}\alpha\text{ГДФ}$

$\text{G-}\alpha\text{ГДФ} + \text{G-}\gamma\beta\text{G-}\gamma\beta\alpha\text{ГДФ}$

$\text{Г} + \text{Р} + \text{G-}\gamma\beta\alpha\text{ГДФ} + \text{ГТФ} \dots$

Оперировать через G-белки

Лиганды связанных с G-белком мембранных рецепторов

ангиотензин II, АТФ, ацетилхолин (мускариновые рецепторы), нейромедин В, гастрин–рилизинг гормон, брадикинин, вазопрессин, глюкагон, вещество Р, гистамин, глутамат, люлиберин, нейропептид Y, норадреналин, серотонин, тиреотропный гормон, фактор активации тромбоцитов, холецистокинин, эндотелин, метионин–энкефалин

Из 8 изученных изоформ аденилатциклазы 4 - Ca^{2+} -зависимые (активируются Ca^{2+}).

Регуляция аденилатциклазы внутриклеточным кальцием позволяет клетке интегрировать активность двух основных вторичных посредников цАМФ и Ca^{2+} .

Некоторые биологические эффекты цАМФ

цАМФ – активатор фосфоорилазы

В присутствии цАМФ сразу же активируется фермент фосфоорилаза, расщепляющий гликоген до глюкозы.

Глюкоза быстро метаболизируется, а ее энергия используется для пополнения запаса АТФ.

Воздействие на внутриклеточные ферментные системы.

Фосфодиэстеразы

катализируют превращение цАМФ или цГМФ в неактивные метаболиты АМФ или ГМФ

снижая концентрации вторичных посредников, разрывают цепь превращений, вызванных активатором рецептора

присутствуют в клетках тканей в 2 формах:

в форме растворимого белка

мембранносвязанного белка (5-40%)

в одной и той же ткани могут присутствовать разные формы фосфодиэстеразы, различающиеся по сродству к субстратам, молекулярному весу, заряду, регуляторным свойствам и локализации в клетке

Фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов не обладают абсолютной специфичностью, поэтому, как правило, одна и та же форма фермента способна гидролизовать как цАМФ, так и цГМФ.

Однако скорости гидролиза этих двух нуклеотидов под действием одной и той же фосфодиэстеразы могут значительно различаться.

Каскадный механизм усиления и подавления сигнала

Передача сигнала от мембранного рецептора через G-белок на фермент аденилатциклазу служит примером каскадной системы усиления этого сигнала.

Одна молекула, активирующая рецептор, может "включать" несколько G-белков, и затем каждый активирует несколько молекул аденилатциклазы с образованием тысяч молекул цАМФ.

На этом этапе сигнал усиливается в 10^2 - 10^3 раз.

Каскадный механизм усиления и подавления сигнала

Образующийся цАМФ "включают" другой фермент - протеинкиназу А,

усиливая сигнал ещё в 1000 раз.

Фосфорилирование ферментов протеинкиназой А ещё больше усиливает сигнал, в результате суммарное усиление равно 10^6 - 10^7 раз.

Таким образом, по механизму каскадного усиления одна молекула регулятора способна изменить активность миллионов других молекул.

Каскадный механизм усиления и подавления сигнала

Каждый из этапов в ферментном каскаде находится под контролем специальных подавляющих этот сигнал механизмов.

Например, длительное действие гормона приводит к десенсibilизации мембранных рецепторов: они либо инактивируются, либо вместе с гормоном погружаются в клетку посредством эндоцитоза.

Если в клетке длительное время повышена концентрация цАМФ, может происходить фосфорилирование кальциевых каналов, что приводит к повышению концентрации Ca^{2+} в клетке.

Кальций активирует Ca^{2+} -зависимую фосфодиэстеразу, катализирующую превращение цАМФ в АМФ.

Каскадный эффект

G-белки влияют на вторые посредники: кальций и кальмодулин

Биоэффекты на разных тканях

Влияние гормонов на аденилатциклазу кардиомиоцитов кролика

Фосфолипазы

Фосфолипазы – ферменты класса гидролаз, катализирующие катаболизм глицерофосфолипидов.

Различают фосфолипазы секреторные, входящие в состав панкреатического сока, и клеточные фосфолипазы.

Клеточные фосфолипазы A1, A2, D, C различаются по специфичности к отщепляемой группе.

Все фосфолипазы – кальцийзависимые ферменты.

Протеинкиназы C

Протеинкиназы C участвуют в инозитолфосфатной системе передачи сигнала.

Фермент состоит из двух функционально различных доменов - регуляторного и каталитического.

регуляторный домен содержит «цинковые пальцы»

участвуют в связывании диацилглицерола

фрагмент регуляторного домена имеет высокое сродство к Ca^{2+}

повышение концентрации кальция в цитозоле увеличивает сродство протеинкиназы C к фосфатидилсерину мембраны

Каталитический домен имеет центр, связывающий АТФ и белок-субстрат.

Активная форма фермента протеинкиназы C фосфорилирует белки по остаткам серина и треонина.

Снижение концентрации ионов кальция в клетке нарушает связь

протеинкиназы С с фосфатидилсерином и диацилглицеролом, фермент переходит в неактивную форму и отделяется от мембраны.

Протеинкиназа G

обнаруживают в лёгких, мозжечке, гладких мышцах и тромбоцитах
изоформы протеинкиназы G могут быть связаны с мембраной или находиться в цитоплазме

растворимая протеинкиназа G состоит из двух идентичных субъединиц, каждая из которых имеет два центра для связывания цГМФ

NO как второй посредник

Формы гуанилатциклазы

мембраносвязанное состояние и цитозольное

соотношение двух форм фермента в различных тканях разное

Например, в клетках тонкого кишечника 90% гуанилатциклазы находится в мембранах, а в лёгких и печени - лишь 20%.

Цитозольная и мембраносвязанная гуанилатциклазы различаются не только по локализации, но и по молекулярной массе, активности, способу регуляции.

Формы гуанилатциклазы

Цитозольная форма гуанилатциклазы состоит из двух субъединиц (α и β) и содержит в своём составе простетическую группу - гем.

В области гема связывается активатор этой формы гуанилатциклазы - оксид азота (NO), образующийся из аргинина под действием фермента синтазы оксида азота.

Мембраносвязанная гуанилатциклаза - трансмембранный гликопротеин.

Присоединение активатора к рецептору вызывает активацию гуанилатциклазы.

В тканях человека присутствуют 3 типа мембраносвязанных гуанилатциклаз, в активации которых принимают участие специфические регуляторы - предсердный натрийуретический фактор (ПНФ), натрийуретический пептид из мозга и кишечный пептид гуанилин.

Типы внутриклеточных рецепторных белков, с которыми взаимодействует цГМФ

цГМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа G),

цГМФ-регулируемые ионные каналы и

цГМФ-регулируемая фосфодиэстераза, специфичная к цАМФ

цГМФ играет важную роль в регуляции Ca^{2+} -гомеостаза в различных типах клеток

повышение концентрации цГМФ приводит к понижению концентрации Ca^{2+} как в результате активации Ca^{2+} -АТФ-аз, так и за счёт подавления рецепторзависимого поступления этого иона в цитоплазму клетки.

Примеры влияний

1. Прямое влияние

2. Действие через внутриклеточные ферментные системы

3. Действие через генетический аппарат

Прямое влияние.

1. Гормоны изменяют проницаемость клеточных мембран. Это прежде всего характерно для белковых и пептидных гормонов. Имеющиеся на поверхности клеток рецепторы, после связывания гормона-лиганда, изменяют проницаемость мембраны для глюкозы или аминокислот (инсулин и соматотропин).

2. Воздействие на внутриклеточные ферментные системы.

Вторичные посредники, например, циклические нуклеотиды, могут синтезироваться после рецепции гормона клеткой.

Адреналин стимулирует аденилатциклазу, которая трансформирует АМФ в циклический АМФ. Мишенью гормонов могут быть и фосфодиэстеразы, разрушающие циклические нуклеотиды.

3. Гормоны проявляют свое действие на уровне генетического аппарата клетки.

Половые гормоны и гормоны коры надпочечников проникают в клетку и далее в виде комплекса с рецептирующей молекулой поступают в ядро.

Изменяют синтез информационной РНК

«гормон–ген–фермент»

Специфичность сигнализации

Для исследователей, имеющих представление о количестве сигнальных молекул, о соответствующем количестве рецепторов, о трансмембранных системах передачи сигналов, вторичных посредниках, остаётся загадкой, как протеинкиназы выбирают соответствующий фермент метаболического пути для фосфорилирования.

Исследователи для объяснения этого явления предлагают "гипотезу мишени" (от англ. *targeting hypothesis*).

По этой гипотезе специфичность протеинкиназ и фосфопротеинфосфатаз достигается путём образования компартментов на мембране, в состав которых входят не только сами протеинкиназы и фосфопротеинфосфатазы, но и специфические белки-субстраты.

Наличие остатка миристиновой или пальмитиновой кислоты в структуре белков-субстратов – условие их "заякоривания" в соответствующем мембранном компартменте.

Однако в большинстве случаев процесс активации какого-либо метаболического процесса находится под контролем не одной, а нескольких систем внутриклеточной сигнализации, поэтому важным фактором ответа клеток служит взаимосвязь этих систем.

Лекция 7

Гипоталамо-гипофизарная система

Названия гомонов, сокращения (1)

АДГ – антидиуретический гормон=вазопрессин

СТГ-РГ – соматолиберин=рилизинг-гормон гормона роста

ТРГ – тиротропин рилизинг-гормон=тиролиберин

ГнРГ=ЛГ-РГ – гонадотропин рилизинг-гормон=гонадолиберин

КРГ – кортикотропин рилизинг-гормон=кортиколиберин

СРИГ=СИГ – соматотропный рилизинг-ингибирующий
гормон=соматостатин

ПИГ – пролактинингибирующий гормон=пролактостатин

АКТГ – адренотропный гормон=кортикотропин

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон=лютеотропин

ТТГ – тиротропный гормон

СТГ=ГР – соматотропный гормон=соматотропин=гормон роста

ПРЛ – пролактин

Названия гомонов, сокращения (2)

МСГ – меланоцитстимулирующий гормон=меланотропин

ПОМК - проопиомеланокортин

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

Локализация гипоталамической области

Гипоталамо-гипофизарная система

Гипоталамо-гипофизарная система

Гипоталамус:

образует связи с ЦНС

часть лимбической системы

взаимодействует с иммунной системой

управляет аденогипофизом

поставляет гормоны в нейрогоипофиз

находится под контролем периферических гормонов (гормональные оси)

Гипофиз:

синтезирует гормоны

контролирует секрецию гипофизотропных пептидов гипоталамуса

Книга для» внеклассного» чтения

«Мой инсульт был мне наукой. История собственной болезни,
рассказанная нейробиологом»

Джилл Болти Тейлор

Гипоталамо-гипофизарная система

Гипоталамус – область объединения гормональной и нервной систем

Контролирует основополагающие функции:

Рост

Специфическое поведение при гомеостатических реакциях

Энергетический обмен

Половые функции, половое поведение

ВНД

+ Регулирует температуру

+ Центральный контроль АНС

Нейрогипофиз

продолжение вентрального гипоталамуса

специализированный нейросекреторный отдел гипоталамуса

Гормоны нейрогипофиза

антидиуретический=вазопрессин

регулирует реабсорбцию воды в почках

действует как вазоконстриктор

стимулирует секрецию адренокортикотропного

гормона в

аденогипофизе

окситоцин

в процессе родов усиливает сокращение матки

во время вскармливания стимулирует выброс молока

Гормоны нейрогипофиза

синтез на периферии

мозговое вещество надпочечников

яичники

яички

Секреция гормонов нейрогипофиза

импульсы в нейронах гипоталамуса

увеличение концентрации внутриклеточного кальция

экзоцитоз содержимого гранул

Гликопротеиды

Гонадотропные гормоны (ФСГ и ЛГ) и тиреотропный гормон (ТТГ) — гликопротеины, состоящие из двух СЕ

(16% углеводная часть, –СЕ всех 4 гормонов идентична, –СЕ различна)

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, фоллитропин) у женщин вызывает рост фолликулов яичника, у мужчин регулирует сперматогенез (мишени ФСГ — клетки Сертоли).

Лютеинизирующий гормон (ЛГ, лютропин) стимулирует синтез тестостерона в клетках Лейдига яичек (у мужчин ЛГ иногда называют «стимулирующий интерстициальные клетки гормон»), синтез эстрогенов и прогестерона в яичниках, стимулирует овуляцию и образование жёлтого тела в яичниках.

пангипопитуитаризм

Врожденный

Внезапно появившийся

опухоль
тромбоз сосудов
пролактин
Рост молочных желез
Стимуляция пролиферации молочных протоков
Лактация (синтез и секреция)
Индукция транскрипции иРНК для казеина
Нарушения – гиперпролактинемия
торможение овуляции
галакторея
потеря либидо, гинекомастия (в норме пролактин – модулятор иммунологических процессов)
Гормон роста
Синтез пептидных гормонов
Соматотропин
Видоспецифичен
В гипофизе 5-10 нг
21,5 кДа, мб 20 кДа в 10% случаев
Транскрипция генов стимулируется СТГ-РГ и эстрогеном
На секрецию влияют: СТГ-РГ, СИГ, тиролиберин, грелин, дофамин, ИФР, глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты
Время полужизни 20 минут
Функции: анаболические, рост костей, увеличение мягких тканей, мышц
Регулирует долговременный рост и развитие, управляет обменом, стимулирует синтез соматомединов
Недостаток – атеросклероз, слабые мышцы, неправильное распределение жира, нарушен обмен
Соматотропин
Транспорт
У человека связывающий белок – внеклеточный фрагмент рецептора ГР
Связывающий белок для ИФР может избирательно ингибировать гипогликемическое, но не анаболическое действие
Рецепция
Рецептор ассоциирован с тирозинкиназами
Фрагментированная локализация сайтов взаимодействия с рецептором в молекуле СТГ: Н1-Н4 - α -спирали 1-4; S-S - дисульфидные внутримолекулярные связи
Соматотропин
Рост – темп, окончательная величина
Стимулирует увеличение размеров клеток, митоз, дифференцировку (хондроциты в остеогенные класты)
Увеличивает количество белка, способствует использованию запасов

жира, сберегает углеводы

Метаболические эффекты:

увеличение синтеза белка

возрастание мобилизации ЖК из жировой ткани

повсеместное снижение скорости утилизации глюкозы в

организме

Соматотропин

Увеличение транспорта АК через мембрану

Усиление процессов трансляции (ускорение синтеза белка на рибосомах)

Стимуляция процессов транскрипции ДНК в ядре

Уменьшение распада белка (ЖК – белостабилизирующий фактор)

Усиление использования жиров для энергообеспечения

высвобождение ЖК из жировой ткани

увеличение превращения ЖК в ацетил-КоА

увеличение чувствительности жировых клеток к липолитическому действию КА

Кетогенный эффект (много ацетоуксусной кислоты в крови - кетоз)

Понижение использования углеводов

Снижение потребления глюкозы в скелетных мышцах, жировой ткани

Увеличение продукции глюкозы в печени

Увеличение продукции инсулина

Гормон роста не в состоянии обеспечить рост животных, утративших поджелудочную железу, равно как и при исключении углеводов из рациона

!!! Для эффективного действия ГР необходимы углеводы и инсулин

В клинике используют инсулиновый гипогликемический тест для определения гипофизарной секреции ГР

Соматотропин

ГР и ИФР оказывают независимое действие на ростовые процессы, при комбинированном введении действуют аддитивно

ГР наиболее эффективен в стимуляции роста кости и печени

ИФР – почки, кишечник, лимфоидная ткань и др.

ГР – индукция ALS (кислотолабильной субъединицы ИФРСБЗ)

Соматомедины

7000-8000 Да

Гомологичны проинсулину

Рецепторы – подкласс тетрамерных рецепторов

стимулируют рост костей

синтез белка в хондроцитах

поглощение АК

стимулируют встраивание сульфата в костно-хрящевой зоне роста

митогенный фактор

продолжают время действия соматотропина

Подавляют секрецию ГРРГ
 Стимулируют секрецию соматостатина
 Ингибируют транскрипцию гена ГР
 Подавляют экспрессию рецептора грелина, ГРРГ-Рц в гипофизе
 ИФР
 Повреждение гена – нарушение процессов миелинизации, задержка роста
 плода
 Антиапоптотический фактор
 Важнейший ростовой фактор в лимфоидной ткани (развитие В клеток,
 созревание Т клеток)
 Эволюция концепций соматомедина: ИФРСБЗ - белок 3, связывающий
 ИФР; ALS - кислотолабильная субъединица. Пунктиром показано
 ингибирующее действие ИФР-I из печени на секрецию СТГ
 Система саморегуляции секреции ГР: СТГСБ - белок, связывающий СТГ;
 ИФРСБ - белок, связывающий ИФР
 Участие СТГ в системах ауторегуляции обменных процессов
 Динамика скорости линейного роста мальчиков (1) и девочек (2)
 Динамика массы тела за вычетом жира (1, 2) и массы жира (3, 4) в
 онтогенезе мальчиков (1, 4) и девочек (2, 3)
 Контроль секреции ГР
 Соматостатин – передняя перивентрикулярная область гипоталамуса
 sstr1-5 рецепторы, в гипофизе, на ГРРГ-нейронах
 Соматолиберин – аркуатное ядро
 Ритмичность секреции ГР
 Ритмика ГРРГ-нейронов
 Сон – бодрствование (ночные выбросы)
 Голодание секретирует грелин в желудке → секретирует ГР
 через рецепторы грелина действуют синтетические стимуляторы секреции
 ГР
 увеличивают секрецию ГРРГ
 снижают действие соматостатина
 Избыточное выделение гормона роста у взрослого - акромегалия
 Избыток и недостаток гормона роста в детстве
 Недостаток ГР у взрослого
 Сонливость
 Прибавка массы тела
 Утрата половой функции
 Быстрое старение
 Гормонотерапия: увеличение поступления белка в ткани (мышцы),
 уменьшение задержки жиров, ощущение притока энергии
 Причины недостаточности гормона роста
 Мутация генов

транскрипционного фактора Pit-1 (который регулирует активность гена ГР и дифференцировку соматотрофов аденогипофиза)

рецептора соматолиберина (ГРРГ-Рц) (через который активируется Pit-1 через аденилатциклазную систему)

рецептора ГР-Рц (синдром Ларона)

Избыточность гормона роста

Соматические мутации Gs-белка

конститутивная активация белка из-за нарушения ГТФазной активности Gas субъединицы

РОСТ И ОБЩЕЕ РАЗВИТИЕ

рост и общее развитие составляют количественную и качественную стороны онтогенеза

контролируются сигнальными соединениями, включая гормональные

рост ЭТО координированное увеличение размеров и числа клеток разного типа при параллельном увеличении скелета

пролиферация (гиперплазия)

рост злокачественной опухоли

увеличением размеров (гипертрофия)

рост жировой или мышечной ткани у взрослых

Противоположностью роста являются запрограммированная гибель клеток (апоптоз) и гипотрофия клеток.

могут происходить и в нормальных условиях

апоптоз части иммунных клеток подавляет возможные аутоиммунные и аллергические реакции, а апоптоз альвеолярных клеток молочной железы при прекращении вскармливания обеспечивает прекращение уже ненужного отделения молока.

Гормональная регуляция роста

Глюкокортикоиды

Стимулируют дифференцировку соматотрофов

Ингибируют стимулирующее действие ГРРГ и грелина

через экспрессию рецепторов, гормонов регуляторов роста

Тиреоидные гормоны

Гипотиреоз – низкорослость

через экспрессию рецепторов, гормонов регуляторов роста

Половые

У мужчин – редкие высокоамплитудные колебания концентрации при низком межпиковом уровне гормона

У женщин – более частые, низкоамплитудные колебания при высоком межпиковом уровне ГР

Программирование соматотрофов

через экспрессию рецепторов, гормонов регуляторов роста

А стимулируют, Э подавляют секрецию ИФР-1 печенью

Гормональная регуляция роста
Лептин
Влияние на синтез и секрецию ГР
Подавляет высвобождение соматостатина, стимулируют высвобождение ГРРГ
Пермиссивный фактор для активации репродуктивной системы
Поддержание массы тела на постоянном уровне
Ретиноиды
Ретиновые кислоты способствуют дифференцировке соматотрофов
Потенцируют стимулирующий эффект глюкокортикоидов
При недостаточности ретиновой кислоты – нарушение паттерна секреции ГР

Тиролиберин

стимулирует

Интермедин

Подавляет стимулирующее действие ГРРГ

Нейропептид Y

Стимулирует потребление пищи

Ингибирует энергозатраты

Прямое влияние на соматотрофы, опосредованное через гипоталамус

АК, углеводы, липиды

Глюкозы и свободные ЖК ингибируют ГР

Гипогликемия приводит к росту концентрации ГР в крови

Чрезмерные физические нагрузки и перетренировка

Если организм не способен адаптироваться к возрастающим требованиям тренировочного режима или у него нет для этого достаточного количества времени, может наблюдаться перенапряжение, переходящее в состояние перетренировки.

Перетренировка приводит к состоянию, которое характеризуется повышенной утомляемостью, эмоциональной нестабильностью, повышенной заболеваемостью и нарушением репродуктивной функции.

Перетренировка может быть, по крайней мере отчасти, следствием неадекватной продолжительности периодов восстановления организма.

С точки зрения оценки функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы предполагается, что ранние стадии перенапряжения могут отражаться в сниженной чувствительности надпочечников к АКТГ, что первоначально компенсируется повышением секреции АКТГ гипофизом при параллельном снижении секреции кортизола.

Чрезмерные физические нагрузки и перетренировка

Полностью сформировавшийся синдром перетренировки характеризуется повышением базального уровня кортизола и его содержания в собранной за сутки моче, а также снижении амплитуды изменений уровня кортизола и АКТГ

в ответ на физическую нагрузку.

Наиболее тяжелые формы перетренировки характеризуются недостаточной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем.

Колебания содержания гормонов относительно базального уровня в ответ на физическую нагрузку является прекрасным показателем стресса, обусловленного интенсивными тренировками.

Лекция 8-9

Схема строения железы

Надпочечники

парные органы L 5 см, m 10-20 г

две части: корковая и мозговая

разное происхождение и строение, но в ходе филогенеза объединились в единый орган

мозговая часть производит адреналин и норадреналин

корковая часть производит стероидные гормоны:

минералокортикоиды,

глюкокортикоиды,

андрогены (тестостерон), эстрогены и прогестерон.

Надпочечники

Гормоны (особенно кортизол) необходимы для многих процессов обмена веществ в нормальных условиях и при внезапных сильных нагрузках – стрессе, физической работе, эмоциональном, умственном напряжении, во время болезни

Гормоны надпочечников

Минералокортикоиды (альдостерон)

влияют на водно-солевой обмен (контролируют уровень натрия в крови)

усиливают воспалительные процессы

способствуют образованию коллагена

Глюкокортикоиды (кортизол)

влияют на обмен углеводов

повышают сопротивляемость организма к воздействиям факторов окружающей среды

уменьшают проницаемость капилляров, ослабляют фагоцитоз, подавляют образование коллагена и, следовательно, воспалительную реакцию и формирование рубцовой ткани

избыток ведет к массовому распаду лимфоцитов, вызывая лимфопению и эозинопению

Физиологическая роль стрессорного выброса глюкокортикоидов заключается, по-видимому, в отсечении возможности перерастания иммунного ответа в аутоиммунную реакцию.

Топография и структура тканей надпочечников. А — схема расположения надпочечников и их слоев у разных видов позвоночных; Б — зоны коры надпочечников у млекопитающих: 1 — интерреналовая ткань (у большинства позвоночных адреналовая кора), 2 — хромаффинная ткань (у большинства позвоночных мозговой слой), 3 — почка, 4 — наружная капсула, 5 — клубочковая зона, 6 — пучковая зона, 7 — сетчатая зона, 8 — мозговой

Корковая часть развивается на 5 нед беременности как выпячивание целодермального эпителия (мезотелия) по обе стороны корня брыжейки.

Из них образуются интерреналовые тела, являющиеся не только

зачатками корковой части надпочечников, но и гонад, что объясняет химическое сродство между адренокортикальными и половыми гормонами.

Формирование надпочечников

Особенностью формирования железистых клеток коры надпочечников является строение их митохондрий.

Внутренняя мембрана митохондрий образует кристы в виде трубочек. В них протекает синтез стероидных гормонов. Здесь же локализованы ферменты, обеспечивающие превращение холестерина в прегнинолон, секреция которого усиливается под влиянием АКТГ гипофиза.

Кора надпочечников

выделяют клубочковую, пучковую и сетчатую зоны, каждая из которых обладает относительной автономностью

в зонах вырабатываются гормоны, различающиеся как по химическим, так и по физиологическим характеристикам

Продуктами клубочковой зоны являются минералокортикоиды – их производство идет в малодифференцированных клетках, расположенных под капсулой до пучковой и сетчатой зонами.

Пучковая зона производит глюкокортикоиды.

Сетчатая зона – половые стероиды.

Надпочечники

Корковое вещество – 3 зоны (более 30 стероидов):

Клубочковая 15 %

Пучковая 75 %

Сетчатая

Мозговая часть надпочечников

Немного позже начала развития корковой части развивается мозговая часть надпочечников.

из эмбриональных структур нервного гребня к будущим симпатическим ганглиям мигрируют нейробласты, которые дифференцируются в симпатобласты и хромаффинобласты.

Симпатобласты - это будущие симпатические ганглии и паранганглии (аортальные и брюшные, солнечного сплетения, пограничного симпатического ствола, каротидных телец, почек, матки, семенников).

Хромаффинобласты - это будущие хромаффинные клетки.

На 6 нед беременности часть хромаффинобластов перемещается к интерреналовым телам и, внедряясь в них, образует мозговое вещество надпочечников. С этого момента хромаффинобласты производят адреналин.

Мозговая часть надпочечников

Между хромаффинными клетками расположены окончания аксонов симпатических нейронов.

Таким образом, для мозговой части надпочечников характерно невральное происхождение, т.е. это *измененные симпатические ганглии*.

Надпочечники

Мозговое вещество (20 % железы) – хромаффинная ткань, иннервируется холинергическими преганглионарными волокнами

В состоянии повышенного возбуждения, боли, переохлаждения, стресса – выделяется адреналин, который усиливает эффекты СНС

Гипофункция надпочечников

Угнетение функций коры и мозговой части надпочечников ведет к надпочечниковой недостаточности, гормональным, метаболическим, неврологическим, сердечно-сосудистым нарушениям, а также нарушениям развития и функционирования репродуктивных органов.

Кортикотропин – релизинг – гормон КРГ/CRF:

Пептид из 41 АК

Вклад в интеграцию стресса на уровне «двух осей» (стимуляция выпуска АКТГ и адреналина)

Нейропептид в ЦНС, вовлеченный в когнитивные функции

КРГ

Синтезируется в мелкоклеточной части паравентрикулярных ядер

В стволе мозга, НП, легких, ЖКТ

Секреция связана с лимбической системой, обучением, памятью, эмоциями

ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО (провоспалительные цитокины) усиливают выработку КРГ

Множественное действие КРГ

Активация гипоталамо-гипофиз-надпочечной оси – главная особенность ответа организма на стресс.

Основной гипоталамический медиатор этого ответа КРФ=КРГ=CRH=CRF – нейропептид.

КРФ играет ключевую роль в адаптации организма к острому физическому и психологическому стрессу, стимулируя посредством адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза секрецию глюкокортикоидов надпочечниками.

Участвует в управлении АНС, др. процессов в ЦНС

При стрессе возбуждает центры АНС, тормозит пищевое, половое поведение

Множественное действие КРГ

ПОМК

ПРО-ОПИО-МЕЛАНО-КОРТИН →

АКТГ + -, β - и g-МСГ + -эндорфин

ПОМК – продукт кортикотропных клеток гипофиза (3 % всех клеток аденогипофиза)

Ген ПОМК экспрессируется также в др. отделах

ЦНС, мозговом веществе НП, половых железах,

эпителии бронхов

Биосинтез ПОМК пептидов

Синтез и высвобождение ПОМК в клетке аденогипофиза

АКТГ

Стимулируют: КРГ+, АДГ+, НА+, ХЦК+, ангиотензин II+, ВИП+

Тормозят: соматостатин –

АКТГ

управляет ферментными процессами синтеза глюкокортикоидов НП

оказывает липолитическое действие

усиливает пигментацию кожи

влияет на синтез меланина

ускоряет транспорт пигмента в клетки эпидермиса

АКТГ

Внутри самой молекулы АКТГ специфические последовательности отвечают за определенные частные функции

АКТГ 1-13 – за активность МСГ

АКТГ 4-9 – за нейромедиаторные эффекты в ЦНС

АКТГ 1-24 – за биоактивность в коре НП, жировой ткани

АКТГ 25-39 – за видовую специфичность

Суточный ритм секреции АКТГ

Циклопентанпергидрофенантрен (А) и холестерол (Б)

Синтез стероидных гормонов

Пути синтеза стероидных гормонов

Кортикоиды

Кортизол

95 % глюкокортикоидов человека, 5 % - кортикостерон

Эффекты: диабетическое действие:

в печени – глюконеогенез

тормозит транспорт глюкозы и ее расход

снижает чувствительность к действию инсулина

катаболическое действие на мышцы, кости, лимфоидную ткань

снижает транспорт АК в клетки

снижает продукцию РНК

липолитическое действие

тормозит иммунные процессы

блокирует воспалительный компонент аллергической реакции

влияние на тимус и лимфатические узлы

влияет на количество клеток крови

усиливает действие эндогенных сигнальных веществ

индуцирует ферменты в мозговом веществе НП

повышает восприимчивость к раздражителям

Кортизол и цитокины

Регуляция уровня кортизола и адреналина в плазме

Половые стероиды НП

Дегидроэпиандростерон, андростендион

Тестостерон (у женщин – основная доля)

Прогестерон

Эстрогены

Половые стероиды НП

Минералокортикоиды

Регуляция: Ангиотензин II +, ПНГ –

Факторы, играющие роль в продукции альдостерона:

Увеличение концентрации внеклеточного калия +

Увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы +

Увеличение концентрации внеклеточного натрия –

АКТГ, необходим для синтеза, но слабо влияет на скорость секреции

Функция: влияние на электролитный состав внеклеточной жидкости:

Увеличивает всасывание натрия и секрецию калия

Действует на синтез ферментов и транспортных белков для ионов

Место действия: в почках, ободочной кишке, потовых, слюнных железах

Нарушения:

при избытке альдостерона: изменение возбудимости мембран, кардиотоксикоз – аритмии, легкий алкалоз

при дефиците: резкое снижение объема крови, внеклеточной жидкости, уменьшение сердечного выброса, кардиогенный шок

Мозговой слой НП

Мозговой слой надпочечников (substantia medularis)

внутренняя часть НП, состоящая из хромаффинной ткани (*также представлена в области некоторых симпатических ганглиев и параганглиев*)

1 г

6 мг катехоламинов; 85% адреналин

Гормоны мвНП

Гормоны мозгового слоя надпочечников: адреналин и норадреналин

соотношение адреналина и норадреналина в везикулах 4:1

адреналина в плазме крови здорового человека в покое 0,05 нг/мл

стресс повышает уровень гормона в плазме в 10-20 раз и более

Синтез из тирозина до адреналина возможен только в хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечников, некоторых нейронах экстраадреналовой ткани и ЦНС.

для синтеза адреналина из норадреналина необходимы глюкокортикоиды

Полупериод циркуляции в крови составляет около минуты

α - и β -рецепторы, тип 1 и тип 2 для каждого

сужение сосудов желудочно-кишечного тракта при стрессе происходит вследствие активации α -рецепторов, а расширение сосудов в мышцах – β -

рецепторов

адреналин в основном действует через β -адренорецепторы
норадреналин действует и через α -, и через β -адренорецепторы.

КА быстро захватываются тканями, особенно сердцем, селезенкой, легкими и надпочечниками, где депонируются или разрушаются (90% инактивируется путем обратного захвата, 10% подвергаются ферментативной инактивации)

Синтез КА

Механизм действия КА

Механизм действия КА

Роль катехоламинов (КА)

контроль углеводного и жирового обмена,
регуляция

деятельности сердечно-сосудистой системы,

функции гладкой мускулатуры (регуляция тонуса бронхов),

свертывании крови,

мобилизация "острых" адаптивных реакций организма (гормоны срочного приспособления к действию сильных раздражителей, при участии адреналина, норадреналина мобилируются все силы организма для противостояния чрезвычайным условиям)

действуя на адренорецепторы эпителиальных, тучных, секреторных клеток и базофилов, КА приводят к угнетению секреции провоспалительных медиаторов и слизи, уменьшению выраженности воспалительных реакций, снижению отека

Мозговой слой НП и СНС

Мозговое вещество надпочечников иннервируется преганглионарными симпатическими волокнами (медиатор – ацетилхолин)

Активность симпатической нервной системы и секреция адреналина мозговым веществом надпочечников связаны друг с другом, но не всегда изменяются в одинаковой степени.

при особо сильной стимуляции симпатoadреналовой системы (например, при общем охлаждении или интенсивной физической нагрузке) возрастает секреция адреналина, усиливая действие симпатической нервной системы

в реакции на гипогликемию - мозговое вещество надпочечников

Эффекты гормонов мВНП длятся примерно в 10 раз дольше, чем эффекты активации СНС

Мозговой слой НП и СНС

Одновременное возрастание активности симпатической нервной системы и мозгового слоя надпочечников вызывают:

учащение и усиление сердечных сокращений;

сужение сосудов кожи и органов брюшной полости,

расширение сосудов в сердце и скелетных мышцах;

ослабление сокращений желудка и кишечника;
расслабление мышц бронхов;
уменьшение образования мочи;
стимуляцию клеточного дыхания и увеличение скорости метаболизма;
ускорение ответных реакций ЦНС и эффективности приспособительных реакций;

усиление гликогенолиза в печени, мобилизация свободных жирных кислот, увеличение поступления энергии в мышцы.

Регуляция оси Гипоталамус-Гипофиз-кора Надпочечника

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ И ТЕРМИНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

В течение жизни человек подвергается влиянию различных экзогенных и эндогенных факторов чрезвычайной силы, продолжительности или необычного, непривычного характера.

Действие экстремальных факторов приводит к развитию либо адаптации к данному фактору, либо – экстремального (критического, неотложного) состояния.

Экстремальные состояния

Коллапс –значительное несоответствия ОЦК ёмкости сосудистого русла (недостаточность кровообращения, низкое АД, гипоксия, расстройство функций тканей, органов и их систем).

Шок – под действием сверхсильных, разрушительных факторов (травмы, массивная кровопотеря, анафилактические реакции, острая недостаточность жизненно важных органов (сердца, почек, печени, головного мозга), экзо- и эндогенные интоксикации).

Кома – потеря сознания, недостаточностью функций органов и физиологических систем организма (при поражении ЦНС, нарушениях газообмена, нарушениях метаболизма, при потере воды и электролитов+токсогенные комы).

СТРЕСС

Любая травма

Инфекция

Резкая жара или холод

Введение НА, др. симпатомиметических препаратов

Хирургическое вмешательство

Введение некротоксинов* под кожу

Фиксация животного, приводящая к обездвиживанию

Заболевания, ведущие к ослаблению организма

*вещество бактериального происхождения, вызывающее при контакте с тканями их некроз

Классическая триада признаков стресса по Г.Селье. Во-первых, происходит увеличение активности коры надпочечников и резкий выброс в

кровь катехоламинов (адреналина, норадреналина), что приводит к мощному усилению вегетатики – учащению частоты сердечных сокращений и повышению тонуса сосудов, мышц, усилению дыхания, обогащению состава крови кислородом и глюкозой.

автоматически повышается готовность к экстренным действиям в сложной ситуации: бежать, драться, защищаться, прятаться и т.д.

Второй характерный признак стресса – точечное изъязвление слизистых желудка и кишечника.

Этот на первый взгляд непонятный феномен объясняется тем, что в период острого реагирования на опасность

организм перестраивается на режим траты сил, а процессы восстановления и накопления ресурсов блокируются

Третья составляющая триады – сморщивание лимфатических узлов и вилочковой железы – органов, связанных с поддержанием иммунитета.

Это свидетельствует о резком повышении иммунной активности на первых этапах реагирования на опасность

Глюкокортикоиды и память

Базальный уровень глюкокортикоидов через М-Рц повышает возбудимость (за счет укорочения фазы рефрактерности после потенциала действия) и синаптическую пластичность, служащую основой обучения.

Базальный уровень глюкокортикоидов оказывает перmissive действие, а стрессорный уровень - suppressive действие.

Физиологическая роль этой супрессии непонятна.

Корреляционная связь между регуляторными системами

Проведенные в последние годы молекулярно-генетические исследования свидетельствуют, что действие гормонов человека ведет к изменениям генной экспрессии в его нейронах, в которых нарушается частота рекомбинаций, экспрессивность и пенетрантность генов, наблюдается индукция доминантных аллелей генов, т.е. активность генома нервной системы существенно возрастает, и, что особенно важно, эти изменения наследуются.

Таким образом, между активностью мозговой ткани и активностью экспрессирующихся в ней генов существует прямая и обратная связь, и ключевая роль здесь принадлежит стрессовым механизмам регуляции наследственной изменчивости.

В целом эмоциональный стресс модифицирует (интегрирует) генный, биохимический, биофизический, гормональный, метаболический, нервный и психический уровни функционирования организма, и наблюдаемая при этом генетическая и биохимическая изменчивость структур и функций головного мозга влияет на индивидуальную изменчивость психического состояния и поведения человека.

Следовательно, молекулярно-генетические причины и механизмы

различий в индивидуальной психике человека заключаются в особенностях строения и функционирования его генотипа. Например, люди с наследственно обусловленным снижением уровня моноаминоксидазы (МАО), эндофинов и половых гормонов склонны к рисковому поведению, т.е. у них можно обнаружить генетически обусловленные индивидуальные психологические особенности.

Данное научное направление получило название - биохимия мозга. Эта наука изучает общие закономерности метаболизма, происходящие в ЦНС и эндокринной системе.

Лекция 10

ВОПРОСЫ

Строение и функции щитовидной железы (ЩЖ)

Гормоны ЩЖ, их природа, синтез и мишени в органах и тканях

Роль гормонов тиреоидной железы в организме

Развитие ЩЖ

зачаток ЩЖ - 3-4 нед беременности - выпячивание вентральной стенки глотки между I и II парами жаберных карманов у основания языка

щитовидно-язычный проток - эпителиальный тяж – вниз

8 нед - дистальный конец эпителиального тяжа раздваивается (на уровне III-IV пар жаберных карманов) - формируются правая и левая доли ЩЖ (спереди и по бокам трахеи, поверх щитовидного и перстневидного хрящей гортани)

зачатки долей - рыхлые сети ветвящихся эпителиальных трабекул - формируются фолликулы + вырастает мезенхима с кровеносными сосудами и нервами

проксимальный конец эпителиального тяжа атрофируется (перешеек, связывающий доли ЩЖ)

в зачаток ЩЖ вырастают ультимобранхиальные тельца (К-клетки)

нейроэндокринные парафолликулярные клетки берут начало от нейробластов

Развитие ЩЖ

уже на стадии зародыша секреторные клетки железы активно поглощают радиоактивный йод

ЩЖ иннервируется

симпатическими волокнами, отходящими от верхних ганглиев шейного пограничного ствола и ганглиев сонного сплетения

стимулируют функциональную активность клеток железы

парасимпатическими волокнами, которые идут от блуждающего нерва

они тормозят активность ЩЖ

волокна языкоглоточного и подъязычного нервов (II и III пары черепно-мозговых нервов), исходящие из центральных отделов вегетативной нервной системы

на 6-8 нед беременности в сыворотке крови плода появляется тиреоглобулин

на 10 нед ЩЖ захватывает йод

к 12 нед начинается секреция тиреоидных гормонов и запасание коллоида в фолликулах

с 12 нед в сыворотке плода постепенно увеличивается концентрация ТТГ, тиреоглобулина, общего и свободного Т4 и Т3

на 36 нед уровни гормонов достигают уровней взрослого организма.

ЩЖ усиливает дифференцировку нейронов мозга

Влияние тиреоидных гормонов на рост и дифференцировку разных тканей
формирование, функциональное созревание нервной системы плода,
новорожденного и ребенка первого года жизни

примерно 200-300 генов, которые непосредственно влияют на развитие
структуры и функций ЦНС, регулируются гормонами ЩЖ

критические периоды нейrogenеза:

первый триместр беременности, закладка и созревание нервных элементов
с участием материнских тиреоидных гормонов

со второго триместра беременности и до момента рождения ребенка,
прогрессирующее созревание нервных клеток, формирование отростков,
закладка синаптических связей,

в течение первых 6 мес постнатальной жизни, формирование нейроглии
(глиогенез), миелинизация аксонов и дендритов нейронов

Щитовидная железа (ЩЖ)

непарная, самая крупная железа внутренней секреции

две доли и перешеек

строение: доли – дольки – тиреоны по 20-50 фолликулов – тироцит

масса железы 30-60 г, у взрослого продольный размер одной доли
щитовидной железы достигает 6 см, поперечный - 4 см, толщина - до 2 см.

Схема фолликула

Тиреоглобулин (ТГ)

матрица для синтеза тиреоидных гормонов - гликопротеид, состоящий из
двух идентичных субъединиц с молекулярным весом по 330 кДа

ТГ синтезируется фолликулярными тироцитами и транспортируется в
коллоид

в области апикальной мембраны тироцита происходит иодирование ТГ по
тирозильным остаткам

в небольших количествах ТГ высвобождается из ЩЖ в кровоток, где он
оказывается доступным для иммунокомпетентных клеток

Мегалин

Мегалин — мультилигандный рецептор, обнаруженный на апикальной
поверхности эпителиальных клеток, в том числе на тироцитах, где он
функционирует как внутриклеточный рецептор к тиреоглобулину, обеспечивая
его внутриклеточный транспорт.

Натрий-йодидный симпортер (NIS)

NIS - локализуется на базолатеральной мембране тироцитов,
концентрирует йод в щитовидной железе.

йодид поступает в фолликул с помощью Na^+ /йодид симпортного белка,
против 20-40-кратного градиента на базолатеральной мембране

транспорт специфический, насыщаемый, тормозится конкурентно
(перхлорат, пертехнетат, тиоцианат)

Хлорная кислота (HClO_4) - перхлорат калия малорастворим в воде,

применяется в производстве взрывчатых веществ, перхлорат магния (ангидрон) — осушитель

Техническая кислота (H_2SO_4) - растворимые соли используются в ядерной медицине, в металлургии, как антикоррозийные добавки к сталям.

Тиоциановая кислота (HNCS) - сложные эфиры - инсектициды и фунгициды.

Тиреоидная пероксидаза (ТПО)

ТПО — сложный мембранный белок апикальной стороны тироцитов, получает H_2O_2 с помощью НАДФ-зависимого механизма (H_2O_2 -насос)

катализирует иодирование молекулы тиреоглобулина

может представлять собой поверхностно-клеточный антиген, вовлекающийся в процесс комплемент-зависимой цитотоксичности

антитела против ТПО при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы встречаются чаще, чем антитела против тиреоглобулина, и являются их более чувствительным маркером.

Пендрин

натрий-независимый переносчик хлорид/иодид, антипортер

Рецептор к ТТГ (рТТГ)

рТТГ - является членом семейства G-белок-сопряженных рецепторов.

На поверхности тироцита экспрессируется достаточно небольшое число молекул рТТГ (100–10000 молекул на клетку), обладающих высокой афинностью к Gs - и Gq -субъединицам G-белка, которые активируют соответственно аденилатциклазный и фосфолипазный каскады.

каскад аденилатциклаза-цАМФ реализует эффекты ТТГ на захват йода, синтез тиреоидной пероксидазы, тиреоглобулина, секрецию гормонов

каскад фосфолипазы-С стимулирует продукцию перекиси водорода, а также иодирование и синтез тиреоидных гормонов.

Секреторный цикл фолликулов

В секреторном цикле фолликулов различают две фазы: фазу продукции и фазу выведения гормонов

Этапы фазы продукции:

Йодинация (захват йодида)

Йод, поступающий с пищей в виде йодида, всасывается в кишечнике и попадает в кровь.

В ЩЖ, на границе тироцит - полость фолликула, под влиянием пероксидазы ион йода окисляется в атомарный йод

Формирование молекулы тироглобулина

Поглощение через базальную мембрану аминокислот, некоторых углеводов и воды

В эндоплазматической сети тироцита происходит формирование молекулы тироглобулина

Перемещение соединения в зону комплекса Гольджи, где к

полипептидной основе присоединяются углеводные компоненты и происходит формирование везикул

Смещение везикул к апикальной мембране тироцита, где их содержимое путем экзоцитоза поступает в полость фолликула

Йодизация

На апикальной мембране тироцита к тирозину, входящему в состав молекулы тиреоглобулина включается атом йода и образуется монойодтирозин (МИТ); включение второго атома йода в молекулу тиреоглобулина приводит к образованию дийодтирозина (ДИТ). Процесс происходит в присутствии пероксидазы щитовидной железы

Конденсация

Под влиянием пероксидазы и ТТГ йодированные тирозины (моно- и дийодтирозин) конденсируются в тиронины: $2+2=4$, $1+2=3$

Конверсия

Под влиянием дейодиназы на периферии (преимущественно в печени, почках, гипофизе) путем конверсии тироксина образуется 80% трийодтиронина

Депонирование, роль фолликулярного коллоида

ЩЖ содержит 200 мкг/г тироксина (Т4) и 15 мкг/г трийодтиронина (Т3)

Количества запасенного в коллоиде гормона хватает в течение 2 мес даже без дополнительного поступления йода извне

Ежедневная секреция Т4 - 90 мкг, в 10-20 раз больше, чем секреция Т3

Фаза выведения (секреция тиреоидных гормонов в кровь)

под действием ТТГ (тиреотропного гормона гипофиза)

начинается с захвата тироцитом коллоида, содержащего тироглобулин, путем фагоцитоза

с помощью лизосомального аппарата – протеолиз

высвобождение йодтирозинов и йодтиронинов

йодтирозины в цитоплазме тироцитов распадаются, а освобождающийся йод реутилизируется в последующем гормоногенезе

йодтиронины выделяются через базальную мембрану тироцита в ток крови или лимфы.

При сильной кратковременно активации ЩЖ тироциты приобретают признаки, свидетельствующие об их интенсивной фагоцитарной активности - набухание, появление на апикальной поверхности наряду с увеличением числа и размеров микроворсинок псевдоподий.

При умеренной, но длительно сохраняющейся активности щитовидной железы, происходит протеолиз тироглобулина в полости фолликула и пиноцитоз (макроэндоцитоз) продуктов расщепления цитоплазмой тироцитов.

При недостатке йода или при повышенной потребности в гормонах щитовидной железы увеличивается образование активного Т3 за счет периферической конверсии Т4 под влиянием ферментов - дейодиназ.

Транспорт и метаболизм йодтиронинов

В крови Т3 и Т4 переносятся к тканям-мишеням в связанном состоянии с белками плазмы крови: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ) 80%, преальбумином (ТСПА) и альбумином

Только 0,03% Т4 и 0,3% Т3 находятся в крови в свободной форме.

Биологическая активность йодтиронинов обусловлена несвязанной (свободной) фракцией.

Сродство Т3 к рецептору клеток-мишеней в 10 раз выше, чем у Т4.

В периферических тканях в результате дейодирования части Т4 по пятому углеродному атому образуется "реверсивная" форма Т3, которая почти полностью лишена биологической активности

рост рТ3 при очень тяжелых заболеваниях, в состоянии истощения – сбережение ограниченных энергетических ресурсов для жизненно важных процессов

В клетках-мишенях тироидные гормоны связываются со специфическими рецепторами на клеточной мембране и образуют гормон-рецепторные комплексы, проникающие внутрь клетки, которые взаимодействуют с ядерной ДНК и изменяют скорость транскрипции мРНК, влияя тем самым на синтез специфических белков.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) Т4 в плазме в 4-5 раз больше, чем Т3. Для Т4 этот период составляет около 7 дней, а для Т3 - 1-1,5 дня.

Метаболизм тироидных гормонов осуществляется путем дейодирования, а также ферментативной трансформации: дезаминирования, образования соединений с серной и глюкуроновой кислотой и т.д., с последующим выведением через почки и желудочно-кишечный тракт.

Значение гормонов щитовидной железы

Тироидные гормоны влияют на все виды обмена веществ: обмен углеводов, белков, жиров и витаминов. Их влияние дозозависимо.

В периоды внутриутробного развития и новорожденности определяют морфологическое и функциональное развитие мозга и организма в целом;

дефицит гормонов щитовидной железы у матери при беременности приводит к недоразвитию мозга у плода, что вызывает повышенный риск возникновения кретинизма у ребенка;

дефицит гормонов в раннем возрасте приводит к развитию различных заболеваний, задержке роста, патологии костной ткани

В более зрелом возрасте
метаболические эффекты

повышение поглощения клетками кислорода (особенно в сердце, печени, почках, мышцах, коже и других органах, кроме мозга, потовых желез, селезенки, тканевых макрофагов и гонад)

анаболическое действие (ускоряют белковый синтез), стимулируют процессы роста и клеточной дифференцировки

очень высокие концентрации гормонов тормозят синтез белков и стимулируют катаболические процессы

повышают мобилизацию жира из депо, стимулируют липолиз, липогенез из углеводов и окисление жиров

стимулируют синтез холестерина, но одновременно усиливают его катаболизм и выведение с желчью, что снижает холестеринемию

стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз, в печени повышают чувствительность клеток к действию адреналина и косвенно стимулируют мобилизацию гликогена, повышают сахар крови

влияют на обмен витаминов: способствуют синтезу витамина А из провитамина и стимулируют всасывание в кишечнике витамина В12

В более зрелом возрасте

Влияние на организм

калоригенный эффект: участие в формировании ответной реакции на охлаждение увеличением теплопродукции, повышая чувствительность симпатической нервной системы к норадреналину и стимулируя секрецию норадреналина

белки UCP1-3 играют важную роль в регуляции расхода энергии при образовании тепла

разобщающие белки в терморегуляторном разобщении дыхания

Влияние на органы

необходимы для нормального развития половых желез и продукции половых гормонов

оказывают положительный инотропный и хронотропный эффект на сердце, повышают минутный объем кровообращения и расширяют артериолы кожи

стимулируют моторную функцию кишечника

Влияние на ткани

стимулируют эритропоэз

усиливают как резорбцию, так и образование костной ткани

влияют на обмен гликозаминогликанов и протеогликанов в соединительной ткани

усиливают поглощение глюкозы мышечной тканью, в физиологических концентрациях Т3 повышает чувствительность мышечных клеток к действию адреналина

Влияние на клетки

Т3 ускоряет транскрипцию гена гормона роста

в разных клетках Т3 стимулирует работу Na^+ - K^+ -АТФ-азы, чувствительность аденилатциклазы, G-белков

влияние на β -рецепторы (увеличивают количество бета и уменьшают количество альфа адренорецепторов)

Рецепторы Т3 и Т4-ядерные рецепторы

Суперсемейство ядерных рецепторов

Регуляция

ТРГ –тиротропин релизинг гормон

ТРГ, или тиролиберин гипоталамуса состоит из трех аминокислотных остатков – Glu-His-Pro-NH₂

трипептид ТРГ благодаря модификациям АК на N и C концах защищен от расщепления пептидазами

Синтезируется в гипоталамусе, миндалевидном теле ГМ, стволе, др. структурах ЦНС – трансмиссер и модулятор

ТРГ влияет на секрецию пролактина, действует на регенерацию нервной ткани, влияет на температурную регуляцию, функцию сетчатки глаза

Холод стимулирует выделение ТРГ

ТТГ гликопротеид

ТТГ

ТТГ контролирует кровоснабжение щитовидной железы, стимулирует все этапы биосинтеза и секреции, поглощение йодидов, влияет на рост и метаболизм фолликулярного эпителия

Через цАМФ – стимуляция эндоцитоза предшественников гормонов из коллоида, секреция Т3 и Т4, процессы окисления в митохондриях, через 8-15 ч – регуляция поглощения йодидов и синтез белков (другие системы мессенджеров)

БАЛАНС ЙОДА

Гормоны парафолликулярных К-клеток

Кальцитонин (32-аминокислотный пептид) и катакальцин (21-аминокислотный пептид), + образуются в тимусе и легких, гормоны семейства кальцитонина

Их функции антагонистичны эффектам паратгормона — гормона паращитовидной железы: кальцитонин уменьшает [Ca²⁺] в крови, стимулирует минерализацию кости, усиливает почечную экскрецию Ca²⁺, фосфатов и Na⁺ (уменьшается их реабсорбция в канальцах почки).

Относящиеся к кальцитониновому гену пептиды а и b (37 аминокислот) экспрессируются в ряде нейронов ЦНС и на периферии (особенно в связи с кровеносными сосудами).

Их функции — медиаторы, модуляторы синаптической передачи, участие в ноцицепции, пищевом поведении, а также в регуляции тонуса сосудов. Рецепторы к этим пептидам найдены в ЦНС, сердце, плаценте.

Гипер- и гипотиреоз

Схема нарушения функции при гипотиреозе

Схема нарушения функции при тиреотоксикозе

Лекция 11

ВОПРОСЫ

Функциональная система, поддерживающая оптимальный для метаболизма уровень глюкозы крови

Звено гормональной регуляции обмена углеводов

Гликемическое действие гормонов поджелудочной железы

Гликемическое действие гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной железы

Нервный центр

Кора больших полушарий, мозжечок, гипоталамус
работы российских физиологов

Риккеля - *изучение кортиковисцеральных взаимоотношений, интерорецепции, химической передачи нервного возбуждения*

Файтельберга - *изучение закономерностей всасывания различных питательных веществ в желудочно-кишечном тракте*

Богача - *изучение центральных и периферических механизмов регуляции деятельности пищеварительного аппарата, физиологии гипоталамуса и надгипоталамических структур мозга*

Сахарный укол К. Бернара

Поведенческая регуляция

Сигналы, которые обуславливают формирование пищевого поведения
из ротовой полости

из ЖКТ о наполнении желудка

о химическом составе крови

от коры головного мозга (вид, вкус, запах)

от терморецепторов.

Регуляторы пищевого поведения

нейропептиды гипоталамуса (МСГ, орексины, NPY)

гормоны ЖКТ (холецистокинин, грелин)

гормоны жировой ткани (лептин)

Возникший дефицит энергетических запасов у спортсменов и рожениц приводит к быстрой активации механизмов формирования чувства голода

Вегетативная регуляция

Центры АНС

Симпатическая, парасимпатическая иннервация желез, печени, органов ЖКТ

Гормональная регуляция

Железы эндокринной системы

гипофиз

АКТГ, гормон роста

надпочечники

адреналин, глюкокортикоиды

щитовидная железа
 тироксин, трийодтиронин
 поджелудочная железа
 Реципрокность эффектов гормонов, влияющих на сахар крови
 Влияние гормонов
 Органы и ткани эффекторы
 Печень
 гомеостатическая функция печени
 способность ферментативных систем менять свою активность в зависимости от концентрации сахара в притекающей крови
 Мышцы
 энергетическое обеспечение работающих мышц
 Жировая ткань
 обмен триацилглицеролов
 Кишечник
 процессы всасывания
 Почки
 процессы реабсорбции, порог выведения глюкозы 9,6 – 10,8 ммоль/л
 Результат
 Нормогликемия
 Норма глюкозы в крови
 у детей до 14 лет — 3,33 — 5,55 ммоль/л,
 у взрослых — 3,89 — 5,83 ммоль/л,
 с 60 лет до 6,38 ммоль/л.
 при беременности глюкоза в норме — 3,3—6,6 ммоль/л.
 Рецепторы результат
 Глюкорекцепторы, расположенные в ЦНС, органах ЖКТ, сосудах, органах эффекторах функциональной системы по регуляции обмена углеводов
 Внутриклеточные события и ферменты
 Фосфорилирование глюкозы
 гексокиназа
 Гликогенез (глюкоза гликоген)
 фосфоглюкомутаза, глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза, гликогенсинтазой
 Гликогенолиз (гликоген глюкоза)
 гликогенфосфорилаза, олигосахарилтрансфераза, ($\alpha 1 \rightarrow 6$)-гликозидазой, фосфоглюкомутазой, глюкозо-6-фосфатазы
 Гликогеногенез (белки, жиры глюкоза)
 Обмен углеводов и печень
 Транспортёры глюкозы
 Транспортёры глюкозы
 Унипорты глюкозы GLUT1 (от англ. GLUCose Transporter) —

интегральные гликопротеины.

Клетки, имеющие значительную потребность в глюкозе (нейроны ЦНС)

GLUT4 инсулин-зависимые транспортеры, перемещаются из цитоплазмы клетки в плазмолемму.

Скелетные мышцы, жировая ткань

GLUT5 - щёточной каёмки энтероцитов тонкого кишечника обеспечивает натрий-независимое всасывание глюкозы (также фруктозы)

GLUT2 базолатеральной части энтероцитов осуществляет выход сахаров из энтероцитов во внутреннюю среду организма, в печени.

GLUT3 обладает большим, чем GLUT1, сродством к глюкозе.

Клетки нервной системы, плацента

Симпорт. Сочетанный транспорт глюкозы и Na^+ в тонком кишечнике и канальцах почки обеспечивают мембранные гликопротеины, кодируемые генами *SGLT*.

Гликоген

Хранение субстратов: жиры выгоднее, чем углеводы
запас

Большинство взрослых людей без ожирения имеет запас в 100 000 – 150 000 Ккал в виде жира, что при скорости утилизации 2 000 Ккал/день могло бы обеспечить выживание в течение 50-75 дней

Топография поджелудочной железы

Поджелудочная железа

ПЖ развивается на 3-4 нед беременности из дорсального и двух вентральных выпячиваний средней части кишечной трубки.

В дальнейшем из дорсальной закладки формируются тело и хвост железы, а из вентральной - основная часть железы (головка и выводной проток).

Дифференцировка островков секреторных клеток железы начинается на 4 нед и продолжается до 5 мес беременности.

число 0,2-1,8 млн

выделяют: периферические бета-клетки - 70%, центральные ацидофильные А-клетки - 20%, переходные ацидоостровковые клетки (содержат зимоген и другие гранулы) - их 5%, а также С- и D-клетки - 5%.

ПЖ иннервируется окончаниями блуждающего нерва и симпатических нервов, а ее секреторные островки иннервируются поверхностными сплетениями (нервно-инсулярными комплексами).

Нарушения эндокринной и экзокринной функций ПЖ ведет к сахарному диабету и муковисцидозу.

Меринг – исследователь, Минковский – хирург:

собакам удаляли поджелудочную железу

полиурия и истощение

Оскар Минковский исследовал мочу животного на сахар и сделал вывод о связи между удалением железы и последующим развитием диабета

через 15-20 дней – диабетическая кома
смерть

Процесс можно было приостановить и даже повернуть вспять, если ввести под кожу животного частицы удалённого органа.

1869 г. – Лангерганс – изучение структуры поджелудочной железы

1889 – Меринг, Минковский – депанкреатизация собак

1901 г. – Л.В. Соболев – доказал, что экстракт поджелудочной железы влияет на углеводный обмен, предложил использовать для лечения

1916 г. – Шарпи-Шефер – первый открыл инкрет, «инсулин», вещество островков Лангерганса

1923 г. – Нобелевская премия за выделение инсулина в чистом виде Бантингу (лаборатория Маклеода) + Бест

1925 г. – получен инсулин в кристаллическом виде

1955 г. – Сенгер – первичная структура инсулина свиней и крупного рогатого скота

В 1972 г. в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР под руководством академика Н.А. Юдаева был синтезирован инсулин человека

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.

Поджелудочная (панкреатическая) железа выполняет смешанные функции

Экзокринная связана с секрецией пищеварительных ферментов в дуоденальный отдел тонкого кишечника

ацинусы с пищеварительными соками

Эндокринная составляет секрецию в кровь инсулина, глюкагона, соматостатина, амилина и панкреатического полипептида

островки Лангерганса

Кровоснабжение островков более интенсивно, чем основной паренхимы железы.

Иннервация осуществляется постганглионарными симпатическими и парасимпатическими нервами, причем среди клеток островков расположены нервные клетки, образующие нейроинсулярные комплексы.

Островки Лангерганса

скопления клеток эпителиального происхождения

D 0,3 мм

1-2 % массы поджелудочной железы

количество островков в железе взрослого человека 200 000 – 1 500 000

Поджелудочная железа и ее гормоны

В островках различают несколько типов клеток, продуцирующих гормоны:

25 % альфа-клетки образуют глюкагон,

60 % бета-клетки — инсулин, амилин

10 % дельта-клетки — соматостатин,

джи-клетки — гастрин,

PP- или F-клетки — панкреатический полипептид.

Амилин – замедляет поступление глюкозы в кровь после приема пищи, подавляет секрецию глюкагона

Глюкагон — антагонист/синергист (*оба стимулируют снабжение клеток глюкозой*) инсулина — стимулирует гликогенолиз и липолиз, что ведёт к быстрой мобилизации источников энергии (глюкоза и жирные кислоты).

Ген глюкагона кодирует также структуру так называемых энтеро-глюкагонов — глицентина и глюкагоноподобного пептида 1 — стимуляторов секреции инсулина.

Соматостатин подавляет в островках поджелудочной железы секрецию инсулина и глюкагона, снижает моторику, тормозит секрецию и всасывание

Панкреатический полипептид – регулятор пищевого режима (в частности, этот гормон угнетает секрецию экзокринной части поджелудочной железы). Секрецию гормона стимулируют богатая белком пища, гипогликемия, голодание, физическая нагрузка.

Гастроны I и II стимулируют секрецию соляной кислоты в желудке. Стимулятор секреции — гастрин-освобождающий гормон, ингибитор секреции — соляная кислота.

Рецептор гастрин/холецистокинина обнаружен в ЦНС и слизистой оболочке желудка.

Синтез

Хранение (цинк-инсулиновые гексамеры)

Секреция (между пиками 15-20 мин)

Транспорт

Действие через СИР 1-3 (субстраты инсулинового рецептора)

Проницаемость мембраны для глюкозы, аминокислот

Процессы фосфорилирования ферментов

Транскрипция, трансляция

Инактивация

инсулиназа печени

Биосинтез инсулина

Механизм секреции инсулина

Инсулиновый рецептор тирозинкиназа

После получения глюкозы

Инсулин

Инсулин оказывает влияние на все виды обмена веществ, способствует анаболическим процессам, увеличивая синтез гликогена, жиров и белков, тормозя эффекты многочисленных контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов и соматотропина).

Инсулин – самый важный фактор, контролирующий метаболизм в целях накопления питательных веществ

Эффекты инсулина по скорости их реализации:

Очень быстрые (через несколько секунд) — гиперполяризация мембран клеток (за исключением гепатоцитов), повышение проницаемости для глюкозы, активация Na^+ - K^+ -АТФазы, подавление Ca^{2+} -насоса и задержка Ca^{2+} ;

Быстрые эффекты (в течение нескольких минут) — активация и торможение различных ферментов, подавляющих катаболизм и усиливающих анаболические процессы;

Медленные процессы (в течение нескольких часов) — повышенное поглощение аминокислот, изменение синтеза РНК и белков-ферментов;

Очень медленные эффекты (от часов до суток) — активация митоза и размножения клеток.

Инсулин влияет на углеводный обмен
активацией утилизации глюкозы клетками;
усилением процессов фосфорилирования;
подавлением распада и стимуляцией синтеза гликогена;
угнетением глюконеогенеза;
активацией процессов гликолиза;
оказывает гипогликемическое действие

Действие инсулина на белковый обмен
повышение проницаемости мембран для аминокислот;
усиление синтеза и РНК;
активация в печени синтеза аминокислот;
повышение синтеза и подавлении распада белка

Основные эффекты инсулина на липидный обмен:
стимуляция синтеза свободных жирных кислот из глюкозы;

жирные кислоты в виде триглицеридов переводятся в липопротеины очень низкой плотности и транспортируются в жировую ткань;

поступление глюкозы в адипоциты, превращение ее в альфа-глицерофосфат

усиливает процесс этерификации жирных кислот в триглицериды;
подавление распада жира;
активация окисления кетоновых тел в печени.

Недостаток инсулина (относительный дефицит по сравнению с уровнем контринсулярных гормонов) приводит к сахарному диабету.

Избыток инсулина в крови (при передозировке, инсулиномах) вызывает

гипогликемию с резкими нарушениями функций центральной нервной системы

Патогенез сахарного диабета

Обычно врач дает направление на анализ крови на глюкозу

если у пациента наблюдаются такие симптомы, как:

повышенная утомляемость;

головные боли;

снижение веса при повышенном аппетите;

сухость во рту, постоянная жажда;

частое и обильное мочеиспускание, особенно ночью;

появление фурункулов, долгое заживление язв, ранок и царапин;

снижение иммунитета;

зуд в паху при отсутствии инфекций;

снижение остроты зрения, особенно у лиц старше 50 лет.

Анализ на глюкозу

Биохимический анализ крови на уровень глюкозы

Анализ крови на толерантность к глюкозе с «нагрузкой»
(глюкозотолерантный тест натощак с нагрузкой)

Глюкозотолерантный тест на С-пептиды

дает количественную оценку функции бета-клеток, продуцирующих инсулин, дифференцирует инсулинозависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет.

Анализ на гликированный гемоглобин

показатель отражает уровень глюкозы крови на протяжении периода жизни эритроцитов, то есть до 120 суток.

Анализ на уровень фруктозамина

вещество, образующееся в результате взаимодействия белков плазмы с глюкозой, его количество показывает степень компенсации сахарного диабета на фоне лечения.

Анализ на глюкозу

Анализ на уровень лактата

причиной повышения уровня лактата служит тканевая гипоксия, то есть кислородное голодание клеток. Примерно у половины больных сахарным диабетом лактат повышен.

Анализ мочи на уровень глюкозы

Экспресс-методы

глюкометры, тест-полоски для определения уровня глюкозы в крови и моче для самостоятельного контроля уровня сахара.

Эффекты глюкагона

Глюкагон активирует аденилатциклазу

Образование цАМФ

цАМФ активирует белок-регулятор протеинкиназы

Активация киназы фосфоорилазы В

киназа фосфорилазы В превращает фосфорилазу в более активную форму
Расщепление гликогена и появление глюкозо-1-фосфата
Глюкозо-1-фосфат дефосфорилируется
Глюкоза выделяется из клеток печени
Глюкагон в очень высокой концентрации
Стимулирует бета-окисление свободных жирных кислот в печени
Повышает теплообразование
Увеличивает кровоток в некоторых тканях, особенно в почках
Увеличивает секрецию желчи
Тормозит секрецию соляной кислоты в желудке
Секреция инсулина и глюкагона после приема пищи
Глюкагон — *мощный контринсулярный гормон* — повышает уровень сахара крови, проявляется в следующих сдвигах метаболизма в организме
активация гликогенолиза в печени и мышцах
активация глюконеогенеза
активация липолиза и подавление синтез жира в адипоцитах
повышение синтеза кетонных тел в печени и угнетение их окисления
стимуляция катаболизма белков в клетках тканей, прежде всего в печени,
и увеличение синтеза в ней мочевины
Рецепция глюкагона
Основные критерии полноценной регуляции углеводного обмена
Нормогликемия натощак
Отсутствие глюкозурии натощак
Нормальная выносливость к глюкозе
Метод оценки регуляции углеводного обмена
Проба Штауб-Трауготта
Проба Штауб-Трауготта
Проба Штауб-Трауготта у здорового человека (А) и у больного сахарным диабетом (Б).

Метод оценки регуляции углеводного обмена

ГОМЕОСТАЗИС ГЛЮКОЗЫ

Содержание глюкозы во внутренней среде организма должно находиться в строго ограниченных пределах.

Натощак концентрация глюкозы в плазме крови колеблется в пределах $4,8 - 6,6$ ммоль/л = 60–90 мг% (нормогликемия), увеличивается до 100–140 мг% (гипергликемия) в течение одного часа после еды и обычно в течение 2 часов возвращается к нормальным значениям.

Существуют ситуации, когда концентрация глюкозы в плазме крови уменьшается до 60 мг% и ниже (гипогликемия), менее 3,33 ммоль/л.

Необходимость поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови диктуется тем, что мозг, сетчатка, герминативный эпителий в качестве

источника энергии используют преимущественно глюкозу.

Так, в периоды между приёмами пищи основная часть глюкозы, находящаяся во внутренней среде организма, используется для метаболизма мозга.

ГЛЮКОСТАТ

Печень демпфирует колебания концентрации глюкозы.

Когда содержание глюкозы в крови повышается до высоких концентраций после приёма пищи и объём секреции инсулина увеличивается, более 60% глюкозы, всосавшейся из кишечника, депонируется в печени в форме гликогена.

В последующие часы, когда концентрация глюкозы и секреция инсулина снижаются, печень выделяет глюкозу в кровь.

Инсулин и глюкагон реципрокно регулируют нормальное содержание глюкозы в крови. Повышение содержания глюкозы выше нормы посредством механизма обратной связи действует на бета-клетки островков Лангерганса и вызывает повышенную секрецию инсулина, что приводит концентрацию глюкозы к норме.

Понижение содержания глюкозы ниже нормы тормозит образование инсулина, но стимулирует секрецию глюкагона, что приводит содержание глюкозы к норме.

Гипогликемия оказывает прямое влияние на гипоталамус, который возбуждает симпатическую нервную систему. В результате адреналин секретируется из надпочечников и увеличивает выделение глюкозы печенью.

Продолжительная гипогликемия стимулирует выделение СТГ и кортизола, которые уменьшают скорость потребления глюкозы большинством клеток организма, что помогает возвращению концентрации глюкозы в крови к нормальному уровню

Катехоламины. Физическая нагрузка через гипоталамические центры (гипоталамический глюкостат) *активирует* симпатoadреналовую систему. В результате уменьшается выброс инсулина из β -клеток, увеличивается секреция глюкагона из α -клеток, возрастает поступление в кровь глюкозы из печени, усиливается липолиз.

Гормон роста *способствует* увеличению содержания глюкозы в плазме крови за счёт усиления гликогенолиза в печени, уменьшения чувствительности мышц и жировых клеток к инсулину (в результате уменьшается поглощение ими глюкозы), а также за счёт стимуляции выброса глюкагона из α -клеток.

Глюкокортикоиды *стимулируют* гликогенолиз и глюконеогенез, подавляют транспорт глюкозы из крови в разные клетки.

Гипогликемия — снижение содержания глюкозы в крови менее 3,33 ммоль/л.

Гипогликемия может возникать у здоровых лиц через несколько дней голодания. Клинически гипогликемия проявляется при снижении уровня

глюкозы ниже 2,4–3,0 ммоль/л.

Ключ к диагностике гипогликемии — триада Уиппла: нервно-психические проявления при голодании, глюкоза крови менее 2,78 ммоль/л, купирование приступа пероральным или внутривенным введением раствора декстрозы (40–60 мл 40% раствора глюкозы).

Признаки дефицита глюкозы в коре — сонливость, чувство слабости, торможение словесных и двигательных реакций, судороги

Крайнее проявление гипогликемии — гипогликемическая кома.

Гипергликемия. Массовое поступление глюкозы во внутреннюю среду организма приводит к увеличению её содержания в крови — гипергликемии (содержание глюкозы в плазме крови превышает 6,7 мМ).

Гипергликемия *стимулирует* секрецию инсулина из β -клеток и *подавляет* секрецию глюкагона из α -клеток островков Лангерганса.

Оба гормона блокируют в печени образование глюкозы как в ходе гликогенолиза, так и глюконеогенеза.

Так как глюкоза является осмотически активным веществом, гипергликемия может привести к обезвоживанию клеток, развитию осмотического диуреза с потерей электролитов.

Гипергликемия может вызвать повреждение многих тканей, в особенности кровеносных сосудов.

Регуляция обмена глюкозы (80-140 мг%)

ЛЕКЦИЯ 12

Паращитовидные железы

Эпифиз

Тимус

Диффузная эндокринная система

Гомеостазис кальция

Гомеостазис кальция, органный уровень

Кость

Почки

Кишечник

Регуляция гомеостазиса кальция

Паращитовидные железы, паратиреоидный гормон

Витамин D

С клетки щитовидной железы, кальцитонин

Другие гормональные регуляторы, местные факторы

Рецептор-сенсор кальция

Кальций

Концентрация зависит от всасывания в кишечнике, экскреции почками, поступления и выведения из костей

Норма – $9,4 \text{ мг/дл} = 2,4 \text{ ммоль/л}$

Роль

Мышечное сокращение

Свертывание крови

Передача нервного импульса

Вторичный посредник

Активность ферментов

Проницаемость мембран

Экзоцитоз

Гиперкальциемия – поражение НС, пониженная возбудимость НС, мышечная активность – замедление рефлекторных ответов, снижение QT, снижение аппетита, запор (вследствие снижения активности ЖКТ)

Гипокальциемия повышает возбудимость НС, вызывает тетанию, эпилептиформные припадки (т.к. повышается проницаемость для натрия, облегчается генерация ПД)

Распределение кальция

Поступление кальция и фосфатов в организм

Обычно количество поступившего кальция и фосфатов соответствует, извлекаемому из 1 л молока в сутки (1000 мг/сут)

+ 250 мг/сут поступает с пищеварительными соками, слущивающимися клетками кишечной стенки

Витамин D способствует всасыванию

Удаляется кальций с каловыми массами, с мочой

Фосфаты легко всасываются и выводятся с мочой

Почечная экскреция фосфатов регулируется механизмом обильного потока: *когда концентрация фосфатов в плазме ниже КУ 1 ммоль/л, все фосфаты из гломерулярного фильтрата реабсорбируются*

0,1 % во внеклеточной жидкости (от общего кальция в организме), 1 % - внутри клеток, остальное в костях

Фосфаты 1,05 ммоль/л HPO_4^{2-} , 0,26 ммоль/л H_2PO_4^-

Фосфатный буфер

85% фосфатов в костях, 14-15 % в клетках, менее 1 % во внеклеточной жидкости

Кальций плазмы

41 % связан с белками (не проходит через стенки капилляров)

9 % связан с анионами плазмы и интерстициальной жидкости (цитратами, фосфатами) – диффундирует, не ионизируется

50 % диффундирует и ионизируется

Только в ионизированной форме кальций оказывает влияние на функционирование клеток

Кость и ее роль в регуляции концентрации внеклеточных кальция и фосфатов

Кость состоит из плотного органического матрикса (90-95 % коллагеновые волокна, желатинозная субстанция – хондроитинсульфат, гиалуроновая кислота), прочность которого увеличивают пропитывающие его соли кальция

Компактное вещество кости 30 % матрикс, 70 % соли

Кристаллы гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

400 Å x 30 Å x 100 Å

Кальций/фосфаты 1,3-2, зависит от характера питания

+ магний, натрий, калий, карбонатанион, стронций, уран, плутоний, литий, свинец, золото и др.

Тяжелые металлы могут стать причиной остеогенной саркомы

9 из 14 основных радиоактивных продуктов, освобождающихся при взрыве водородной бомбы

Осаждение и вымывание кальция и фосфатов из костей находится в состоянии динамического равновесия с внеклеточной жидкостью

Буферная функция костей

В других тканях есть ингибиторы, препятствующие образованию гидроксиапатитов (пирофосфат)

При патологии возникает метастатический кальциноз - соли выпадают в осадок на конъюнктиве, в хрусталике, на стенках альвеол, артерий, в базальных ганглиях, почечных канальцах, в щитовидной железе, на слизистой желудка, в

околосуставных пространствах, в регенерирующих тканях, старых сгустках крови

До полового созревания – моделирование и ремоделирование

После – ремоделирование: восстановление поврежденных зон, усиление участков напряжения и повреждения

Скелет обновляется в течении 10 лет

Покрывающие кость клетки - вариант терминальной трансформации остеобластов, плоские клетки, покрывающие 70-80% костной поверхности в скелете взрослого человека. Эти клетки образуют гемато-целлюлярный барьер кости.

Остеобласты - 4 % суммарной поверхности костей - синтезируют молекулы мономера коллагена и протеогликаны, образуется остеоид, который быстро пропитывается солями кальция, активны 3 мес

Аморфное состояние – перепончатая ретикулофиброзная кость (может легко вымываться, легко мобилизуемая форма CaHPO_4) кристаллы – пластинчатая кость

Некоторые остеобласты замуровываются в остеоиде и образуются в остеоциты (механосенсор ?)

Остеокласты – крупные фагоциты, многоядерные, 1 % суммарной поверхности, много лизосом с протеолитическими ферментами (катепсин, металлопротеиназа), протонных помп, митохондрий (источник лимонной и молочной кислот)

Остеокласты образуют тоннели 0,2-1 мм в диаметре, несколько мм в длину – 3 нед, апоптоз

Тоннель заполняется остеобластами, которые в течение нескольких месяцев формируют кость

Прочность кости пропорциональна величине действующей на кость нагрузки

Конечность в гипсе – истончение, на 30 % декальцинируется (за несколько недель)

Активная конечность – толще, кальцинируется

В норме плотность кости ведущей руки на 5 % выше, у теннисистов – на 20 %

В старой кости дегенерирует матрикс

Остеокласт

Зубы, некоторые факты

Эмаль образуется до прорезывания

Одонтобласты в дентине

Фтор обеспечивает поступление в эмаль большого количества OH^- в кристаллы гидроксиапатита, что делает эмаль менее растворимой

Развитие зубов

Почки

98-99 % кальция реабсорбируется

Меньше кальция теряется с мочой, если снижена почечная фильтрация из-за падения объема крови

ПТГ улучшает почечную реабсорбцию

Ацидоз нарушает почечную реабсорбцию

Избыток потребления соли увеличивает экскрецию кальция (через увеличение объема внеклеточной жидкости)

Действие диуретиков

Кишечник

В желудке – растворение минерала в кислоте

Максимальное всасывание в ДПК

Транспорт – пассивный и активный, каналы $ECaC1$, $ECaC2$

Абсорбция варьирует в соответствии с дозой и другими факторами питания (фосфат связывает кальций в просвете, сахара увеличивают абсорбцию)

Белки кальбиндины облегчают диффузию от люминальной к базолатеральной мембране

В случае диареи несколько грамм кальция может через кишечный сок выделиться в просвет, с калом из организма

При стрептококке (снижении всасывания жиров) – дефицит витамина D и кальция в организме (кальций образует плохо растворимые мыла с жирами)

Паращитовидные железы

В норме 4 (может быть 2 или 8)

6 мм x 3 мм x 2 мм

Увеличиваются при рахите, беременности, лактации

Уменьшаются при повышенном содержании в рационе кальция и фосфатов, при иммобилизации

Расположены у верхних и нижних полюсов щитовидной железы

Главные и оксифильные клетки (исчерпавшие свой ресурс главные клетки)

Вырабатывает паратгормон

ПТГ не запасается

Действует через АК, цАМФ, ФЛС

Паратгормон

Повышает концентрацию кальция в плазме, снижает концентрацию фосфатов

Снижается выведение кальция почками

Увеличивается экскреция фосфатов почками (эффект превышает вымывание фосфатов из костей)

Действие на кишечник опосредовано витамином D, продукцию которого усиливает

Стимулируется работа кальциевого насоса

При длительном действии – пролиферируют остеокласты

Остеолиз – быстрая фаза вымывания кальция и фосфатов из костей

Паратирин вызывает рост содержания кальция в крови

Эффект введенного ПТГ

Кальцитонин

Пептид, 32 АК, 3400

Парафолликулярные клетки щитовидной железы, 1 % ткани

Рудимент ультимобрахиальных телец рыб, амфибий, рептилий, птиц

Количественный вклад в регуляцию концентрации кальция намного меньше, чем паратгормона

У человека используется для лечения остеопороза, гиперкальциемии, болезни Педжета (высокий оборот кости), для регуляции почечной экскреции

Снижает концентрацию кальция в крови

Снижает способность остеокластов рассасывать кость

Небольшое влияние на транспорт кальция в почечных канальцах и кишечнике

Кальцитонин снижает уровень Ca^{++} в крови

Витамин D - холекальциферол

Кожа (образование), печень (преобразование, депонирование), почки (преобразование, требуется паратгормон)

Транспорт – витамин D-связывающий белок

Действие

Повышает всасывание кальция и фосфатов

Увеличивается количество кальцийсвязывающего белка в эпителиоцитах, кальциевой АТФ-азы щеточной каемки эпителиоцитов

Влияет и на образование, и на резорбцию кости

D3

Кальцитриол – активная форма витамина D

Другие гормоны

Эстрадиол

Препятствует резорбции кости, увеличивает реабсорбцию в почке, повышает всасывание в кишке

Возможно действует на механосенсор в кости

Тестостерон

При недостатке – быстрая потеря кости

Определяет ширину некоторых костей у мужчин

Глюкокортикоиды

При краткосрочном воздействии высоких доз увеличивается потеря кальция в почках

Снижают всасывание в кишечнике

Увеличивают резорбцию кости, вызывают апоптоз остеобластов и остеоцитов

При лечении глюкокортикоидами в первые 6 мес происходит быстрая потеря кости

Гормон роста

Прибавка костной массы

ИФР-1

Фактор роста остеобластов

Тиреоидные гормоны

Увеличивают резорбцию и потерю кости

ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, и др.

Вовлечены в остеокластогенез

Пептид родственньй паратгормону

Ветвление протоков молочной железы

Поддержание тонуса гладких мышц

Рецептор-сенсор кальция

Клонировали Эд Браун и др. в 1993 г.

Инактивирующая мутация – гиперкальциемия

Активирующие мутации – гипокальциемия

Локализован в паращитовидных железах, С клетках щитовидной железы, печени, почках, кишечнике, узловых областях мозга, в кости

Рецептор – сенсор поликатионов (гадолиний, неомицин, магний)

Ca²⁺-сенсор — трансмембранный гликопротеин

Связывание Ca²⁺ с рецептором стимулирует фосфолипазу С, что приводит к освобождению инозитолтрифосфата и диацилглицерола с последующим выбросом Ca²⁺ из его внутриклеточных депо

Увеличение внутриклеточного [Ca²⁺] активирует протеинкиназу С

Нарушение

Рахит детей

Остеомалация – размягчение костей

Остеопороз – уменьшение количества матрикса кости

Отсутствие физической нагрузки

Нарушение питания

Отсутствие витамина С (для синтеза)

Менопауза (мало эстрогенов – нарушено соотношение активности остеокластов-остеобластов)

Пожилой возраст (мало ГР, ФР, снижена анаболическая функция)

Синдром Кушинга (глюкокортикоиды снижают синтез белка, образование остеобластов)

Тетания кистей рук (карпопедальный спазм) при гипокальциемии

Нарушение обмена Ca^{++} остеопороз. Кифоз из-за компрессии верхних грудных позвонков

Регуляция уровня Ca^{++}

Метаболизм кальция

Нервная система, эндокринная функция

Нейроны центральной и вегетативной нервных систем функционируют как важные источники гормонов и нейропептидов

Гипоталамус

Эпифиз

Теменной глаз

у миног наблюдается около теменного глаза еще другой непарный глаз, изучение глаз оброчников (сальп) приводит к заключению, что их предки обладали несколькими парами глаз

теменной глаз имели кистеперые рыбы, стегоцефал, многие примитивные рептилии

непарные глаза развиваются как два полых выроста эпителия - крыши промежуточного мозга

отщнуравшись, они превращаются в два пузырька, соединенных с мозгом посредством тонких ножек: передний (париетальный, парапинеальный) называют теменным органом, задний (пинеальный) - эпифизом.

оба органа могут иметь фоторецепторные клетки с неинвертированной сетчаткой и в эволюционном ряду позвоночных сильно изменчивы.

светочувствительная функция присуща теменному органу у рыб, у круглоротых и бесхвостых амфибий

большое разнообразие в строении теменного органа обнаружено у рептилий

например, теменной орган гаттерии имеет вид пузырчатого глаза, его передняя стенка утолщена и образует хрусталик, задняя стенка пигментирована и в отличие от парного глаза имеет многослойную неинвертированную сетчатку: светочувствительные клетки обращены в полость глазного яблока

у некоторых бесхвостых амфибий и ящериц на уровне промежуточного мозга, на коже или под ней, есть светочувствительное пятно

во всех случаях непарный глаз воспринимает уровень освещенности, а не образ предмета.

предполагают, что теменной «третий глаз» присутствовал у древних позвоночных: щитковых, панцирных, кистеперых, двоякодышащих рыб, стегоцефалов и даже ранних зверообразных рептилий

эпифиз, утратив зрительную функцию, превращается в железистое образование - шишковидную железу.

удаление этого органа у птиц подавляет годовой ритм миграционного беспокойства.

Серотонин

Выработка серотонина происходит в ткани эпифиза и в пищеварительном тракте (90 %, не проходит ГЭБ).

Наибольшая концентрация вещества обнаруживается в головном мозге, тромбоцитах, кишечнике.

Гормон вырабатывается из аминокислоты-предшественника триптофана.

Для химического преобразования триптофана в гормон необходимы витамин В6, селен, железо.

Рецепторы серотонина – метаботропные и ионотропные

Механизм действия – через аденилатциклазу и инозитолтрифосфат

Эндогенный агонист серотонина – 5НТ-модулин (Leu-Ser-Ala-Leu), индуктор тревожности и стресса

Блокаторы: диэтиламид Д-лизергиновой кислоты (Д рецепторы), морфин (М рецепторы)

ЛСД действует как агонист некоторых 5-НТ рецепторов и ингибирует обратный захват серотонина, увеличивая его содержание

Цикличность секреторных процессов в эпифизе

ферментные и секреторные процессы в эпифизе протекают с цикличностью, равной световому и темновому периодам суток

Кванты света, попадая на свой рецептор - родопсин, локализованный в наружных сегментах палочек сетчатки, вызывают возникновение потенциала действия, который распространяется по зрительному нерву и, в частности, активирует нервные волокна, иннервирующие эпифиз. Через эти волокна осуществляется торможение синтеза белка в эпифизе, в частности синтеза метилазы, участвующей в образовании мелатонина. В темное время суток растет концентрация метилазы и поэтому возрастает образование мелатонина из серотонина.

Свет, подавляя активность метилазы в эпифизе, замедляет превращение серотонина в мелатонин. Сигнал от зрительных клеток на эпифиз передается через нервные волокна, которые секретируют катехоламины. При этом в частности, повышается концентрация цАМФ - внутриклеточного регулятора, стимулирующего ферменты синтеза серотонина из триптофана, но не влияющего на активность метилаз. В результате всех этих процессов в светлое время суток в эпифизе повышена концентрация серотонина, а в темное - мелатонина.

Серотонин

в ЦНС оптимизирует взаимодействие отдельных нейронов

с дофамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза

высокие концентрации – душевный подъем, эйфория, радость, повышение либидо

участвует в концентрации внимания, памяти, др. интеллектуальных процессах

влияет и на естественную обезболивающую (опиоидную) систему
высокий уровень гормона устраняет физический дискомфорт
отвечает за процессы терморегуляции

Действие серотонина

участвует

в регуляции сосудистого тонуса

в процессах свёртывания крови

повышает функциональную активность тромбоцитов

вызывает увеличение синтеза печенью факторов свёртывания крови

в процессах аллергии и воспаления

повышает проницаемость сосудов

усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления

увеличивает содержание эозинофилов в крови

усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов аллергии и воспаления

играет роль в возникновении болевой импульсации из места повреждения или воспаления

играет роль в регуляции моторики и секреции в желудочно-кишечном тракте

является фактором роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов

массивное высвобождение серотонина из погибающих клеток слизистой желудка и кишечника при воздействии цитотоксических химиопрепаратов является одной из причин возникновения тошноты и рвоты, диареи при химиотерапии злокачественных опухолей

играет роль в паракринной регуляции сократимости матки и маточных труб, в координации родов

вовлечён в процесс овуляции — содержание серотонина (и ряда других биологически активных веществ) в фолликулярной жидкости увеличивается непосредственно перед разрывом фолликула

поддерживает выделение грудного молока

увеличение концентрации серотонина у мужчин задерживает наступление эякуляции

антидиуретический эффект

Серотонин, нарушения синтеза

неправильный режим дня,

недостаток солнечного света,

нарушена диета (триптофан - нАК),

медикаменты

для улучшения производства серотонина в эпифизе необходим инсулин

Источники триптофана

Продукты питания с повышенным содержанием триптофана (аминокислота, из которой образуется серотонин): финики, бананы, сливы, инжир, томаты, молоко, соя, чёрный шоколад.

Серотониновый синдром

Провоцируют:

лекарства (чаще всего антидепрессанты);

наркотики;

неблагоприятное сочетание некоторых медикаментов.

Характерные изменения химических реакций в головном мозге могут проследиваться до нескольких месяцев после отмены препарата.

Проявления:

психические нарушения (галлюцинации, эйфория, тревожность, повышенная эмоциональность);

вегетативные нарушения (учащение ЧСС, ЧД, повышение температуры тела, расстройства пищеварения);

нервно-мышечные нарушения, эпилептические припадки, дрожь в руках, нарушения чувствительности.

Мелатонин

Предшественником мелатонина является серотонин.

Необходимое условие запуска химической реакции превращения серотонина в мелатонин — темнота.

Выработка гормона мелатонина — это химический сигнал от эпифиза для всех систем организма о наступлении ночи.

С наступлением темноты эпифиз берет на себя роль лидера в эндокринной системе на время отдыха.

Низкий уровень мелатонина нарушает деятельность гипоталамо-гипофизарной системы, пагубно влияет на процессы памяти и обучения, обмен веществ.

Функции мелатонина

дифференциация центров мозга;

торможение излишнего возбуждения в центральной нервной системе;

обеспечение засыпания и поддержание сна;

активизация иммунитета;

стимуляция барьерной функции печени;

антиоксидантные свойства;

восстановление поврежденных клеток и торможение процессов старения организма;

препятствие появлению и росту злокачественных опухолей;

уменьшение уровня системного артериального давления;

гипогликемический эффект (снижение сахара крови);
гиполипидемический эффект (снижение холестерина в крови);
увеличение концентрации калия.

Меры по нормализации уровня мелатонина

ранний подъем;
отход ко сну до полуночи;
ночной отдых около 6-8 часов;
учеба в первую смену;
работа без ночных дежурств.

Регуляция циклов сон-бодрствование

Нарушения сна

Снохождение (сомнамбулизм), недержание мочи (ночной энурез) и ночные кошмары наблюдаются во время медленного сна или во время пробуждения от медленного сна.

Эпизоды снохождения (несколько мин) чаще встречаются у детей и в основном наблюдаются у мальчиков.

Сомнамбулы ходят с открытыми глазами и избегают препятствий.

После пробуждения они не могут рассказать о случившемся эпизоде

Лунатизм

Нарколепсия — заболевание, которое проявляется в непреодолимом приступообразном желании спать. Причина нарколепсии — нарушение сигнального пути, в котором задействованы орексины.

Засыпая, субъект продолжает начатое действие (ходьбу, езду на велосипеде и т.д.).

В некоторых случаях нарколепсия начинается с неожиданного появления быстрого сна.

У нормальных индивидуумов быстрый сон никогда не начинается без предварительного возникновения медленного сна.

Орексины

Орексины или гипокретины — нейропептиды синтезируются в клетках латерального гипоталамуса, аксоны которых достигают практически всех регионов мозга.

Основная функция – поддержание состояния бодрствования.

В состоянии бодрствования орексинные нейроны посылают возбуждающие сигналы моноаминным нейронам, которые возбуждают таламус и кору головного мозга.

При понижении уровня возбуждающих сигналов, поступающих в орексинные нейроны из районов мозга, связанных с циркадными ритмами и балансом энергии, моноаминные нейроны тормозят орексинные нейроны, организм погружается в сон.

В состоянии сна происходит постоянное торможение орексинных

нейронов центром VLPO (ventrolateral preoptic area).

В отсутствие орексинов в мозге теряется важное звено гомеостатической системы: между моноаминными нейронами и VLPO существует постоянное взаимное торможение (нет порогового уровня сигналов, активация одного из центров полностью подавляет второй), поэтому плавность и цикличность переходов от одного состояния к другому исчезает, сменяясь на неожиданные мгновенные переходы от одного состояния к другому.

- повышают одновременно и аппетит и базальный уровень метаболизма,
- влияют на уровень сахара в крови, метаболизм в жировых тканях,
- повышают кровяное давление
- влияют на овуляцию,

- усиливают моторику кишки, желудочную и кишечную секрецию, влияют на экзокринную функцию поджелудочной железы,

- стимулируют выделение кортикостероидов,

- занимают центральное место в нейронных ансамблях, отвечающих за выработку мотивированного поведения и появлении психологической зависимости.

Тимус (вилочковая железа)

Орган интеграции иммунной и эндокринной систем организма

лимфоидный орган человека и многих видов животных, в котором происходит созревание, дифференцировка и иммунологическое «обучение» Т-клеток иммунной системы.

Роль тимуса

Тимэктомизированные в первые дни после рождения животные заболевают и погибают

«вастинг синдром» - истощение, лимфопения, агаммаглобулинемия

Тимус, функции

- уничтожение аутоагрессивных клонов иммунокомпетентных клеток

- синтез тимопоэтинов, регулирующих процессы роста, созревания и дифференцировки Т-клеток и функциональную активность зрелых клеток иммунной системы

Эмбриональное развитие тимуса

закладка тимуса у человека - в конце первого месяца внутриутробного развития из эпителия глоточной кишки

- 7-я нед. в строме появляются первые лимфоциты

- 8-11-я нед. кровеносные сосуды, дольчатость

- 11-12-я нед. дифференцировка лимфоцитов, появление специфических рецепторов и антигенов

- 3-й мес. дифференцировка органа на мозговую и корковую части

- 3-5-й мес. дифференцировка стромальных клеток и появление разновидностей Т-лимфоцитов, способных продуцировать лимфокины

формирование тимуса завершается к 6-му месяцу, когда эпителиоциты органа начинают секретировать гормоны, а вне тимуса появляются дифференцированные формы — Т-киллеры, Т-супрессоры, Т-хелперы.

Вилочковая железа

К моменту рождения масса тимуса равна 10-15 г.

В период половой зрелости организма его масса максимальна — 30-40 г, а далее наступает обратное развитие — возрастная инволюция.

Строение тимуса

Снаружи вилочковая железа покрыта соединительнотканной капсулой.

От нее внутрь органа отходят перегородки, разделяющие железу на доли.

В каждой доле различают корковое и мозговое вещество.

В основе органа лежит эпителиальная ткань, состоящая из отростчатых клеток - эпителиоретикулоцитов.

Клетки тимуса

секреторные клетки коры и мозгового вещества, вырабатывают регулирующие гормоноподобные факторы: тимозин, тимулин, тимопоэтины несекреторные (или опорные),

клетки эпителиальных слоистых телец — телец Гассалья,

вспомогательные клетки (макрофаги и дендритные клетки), которые выделяют ростовые факторы, влияющие на дифференцировку Т-лимфоцитов.

Гормоны тимуса

инсулиноподобный фактор, понижающий содержание сахара в крови, кальцитониноподобный фактор, снижающий концентрацию кальция в крови,

факторы роста.

Эффекты гормональных факторов тимуса:

влияние на процессы синтеза клеточных рецепторов к медиаторам и гормонам,

стимуляция разрушения ацетилхолина в нервномышечных синапсах,

влияние на функции надпочечников, щитовидной и половых желез,

с тироксином антагонизм, с соматотропином синергизм

Тимус и надпочечники

Тимус вовлекается в стресс-реакции вместе с надпочечниками.

Увеличение в организме количества гормонов кНП вызывает очень быструю и сильную акцидентальную (вторичную) инволюцию тимуса.

Повышение концентрации глюкокортикоидов — уменьшения размеров тимуса, усиленный распад лимфоидной ткани — увеличение секреторной деятельности клеток, гормон которых активизирует лимфопоэз

Гормоны тимуса тормозят развитие и функционирование коры НП

Тимус и половые железы

Эстрогены стимулируют выработку гормонов вилочковой железы.
Андрогены и прогестерон угнетают этот процесс, снижая иммунитет.

Тимозин

белковой природы

синтезируется в ретикулярных клетках эпителия тимуса

функции:

участвует во взаимодействии иммунной системы и системы гипоталамус-гипофиз-гонады

увеличивает секрецию гонадотропинов, а его собственная секреция подавляется при действии половых стероидных гормонов на тимус.

регулирует развитие опорно-двигательного аппарата;

включается в углеводный обмен;

контролирует обмен кальция в организме;

принимает активное участие в формировании иммунной системы до достижения 15-летнего возраста;

у человека отвечает за противоопухолевый иммунитет.

Недостаточная секреция тимозина вилочковой железой приводит к развитию у человека Т-клеточной недостаточности.

нарушается лимфопоэз,

снижается количество Т-лимфоцитов, отвечающих за формирование иммунного ответа.

При полном отсутствии Т-лимфоцитов - пересадка костного мозга и введению антител.

Тимулин

белковое соединение (сывороточный тимический фактор)

становится активным в комплексе с катионом цинка

количество секретируемого тимулина контролируется гипофизом

максимальная концентрация в детском возрасте, около 10 лет

в возрасте 35 лет количество тимулина становится максимально низким и сохраняется таким до конца жизни.

Тимулин

Усиленную секрецию могут спровоцировать глюкокортикоиды, нейропептиды, половые гормоны.

Тимулин влияет на конечные стадии дифференцировки Т-лимфоцитов.

Функции:

стимуляция созревания защитных клеток крови;

распознавание антигенов;

активация Т-киллеров и Т-хелперов;

ускорение выработки интерферонов;

увеличение интенсивности фагоцитоза;

ускорение процесса регенерации тканей.

Ряд заболеваний человека требует постоянного контроля уровня тимулина.

болезни, связанные с иммунным дефицитом (СПИД, лейкоз);
аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, системная красная волчанка);

эндокринные нарушения;

состояния, связанные с измененной концентрацией цинка (болезнь Крона).

Тимопоэтин

пептид

две формы (по 49 аминокислот)

Функции:

принимает непосредственное участие в дифференцировке Т-лимфоцитов
блокирует нервно-мышечную проводимость

Снижение уровня тимопоэтина у человека происходит естественным образом при старении.

Другие факторы, провоцирующие уменьшение концентрации тимопоэтина:

удаление вилочковой железы;

врожденные патологии организма;

неблагоприятное воздействие окружающей среды.

Регуляторные функции гормонов тимуса

чужеродные белки распознаются, уничтожаются и удаляются из организма

образуются лимфоциты (тимозин), которые далее частично меняют свою структуру и предназначение (тимопоэтин)

секретируется инсулиноподобное вещество, включается в обменные процессы организма

секретируется кальцитонинподобное вещество, которое поддерживает работу щитовидной железы

При нарушениях работы вилочковой железы

могут отмечаться такие патологии как экзема или дерматит

ткани и органы могут потерять чувствительность к действию различных гормонов

ДЭС (APUD)

Пирс в 1968 г. доказал, что клетки ДЭС продуцируют биогенные амины и пептидные гормоны и обладают рядом общих черт:

поглощают предшественников аминов (диоксифенилаланин и 5-окситриптамин);

содержат декарбоксилазу аминокислот;

содержат неспецифическую холинэстеразу;

содержат α -глицерофосфатдегидрогеназу;
содержат нейронспецифическую энолазу;
содержат флюорогенные амины, благодаря чему и проявляют специфическую флюоресценцию.

APUD — Amine precursor Uptake and Decorboxylation — поглощение предшественника амина и его декарбоксилирование с последующим образованием серотонина и дофамина.

Термины

апудоциты — дифференцированные эндокринные клетки, которые по совокупности признаков относятся к APUD-системе;

апудобласты — полипотентные клетки, из которых впоследствии образуются апудоциты;

апудогенез — процесс развития апудоцитов;

апудопатии — патологические состояния, связанные с нарушением структуры и функции апудоцитов, выражающиеся в определенных клинических синдромах;

апудомы и апудобластомы — доброкачественные и злокачественные опухоли из апудоцитов.

Схема структурной организации и функциональных связей диффузной эндокринной системы: 1 — эндокринная клетка открытого типа; 2 — эндокринная клетка закрытого типа; 3 — гладкий миоцит; 4 — тканевой базофил; 5 — капилляр; 6 — концевой железистый отдел; 7 — фибробласт; 8 — нейрокит

Эндокринная функция предсердий

образование миоцитами предсердий (преимущественно правого) натриуретического гормона=атриопептида

гормон накапливается в специфических гранулах саркоплазмы миоцитов и секретируется в кровь под влиянием ряда регуляторных стимулов:

растяжения предсердий объемом крови,

высокого уровня натрия в крови,

эффектов блуждающего и симпатических нервов (стимуляция β -адренорецепторов),

содержания в крови вазопрессина, ангиотензина II, эндотелина

Эндокринная функция сердца

Мишени натриуретических пептидов — клетки почечных телец, собирательных трубочек почки, клубочковой зоны коры надпочечников, гладкомышечные клетки сосудов.

Функции натриуретических факторов:

контроль объема внеклеточной жидкости и гомеостазиса электролитов (угнетение синтеза и секреции альдостерона, ренина, вазопрессина) — снижает объем воды и концентрацию натрия в сосудистом русле

мощный сосудорасширяющий эффект, снижение АД
вовлечен в метаболизм жировой ткани

Сосудистые эффекты ПНУФ

Комментарий к схеме

В ответ на растяжение стенки предсердий, на симпатическую стимуляцию, на увеличение концентрации ангиотензина-II в плазме крови, на увеличение концентрации эндотелина в плазме крови, эндокринные клетки тканей предсердий секретируют и выводят в кровь предсердный натрийуретический пептид.

Увеличение его концентрации в плазме крови вызывает цикл реакций ренин-ангиотензин-альдостеронной системы.

Это проявляется в уменьшении секреции ренина, ангиотензина и альдостерона, в снижении уровня объёма циркулирующей крови, в уменьшении уровня центрального венозного давления и в уменьшении артериального давления.

ПНП

ПНП состоит из 28 аминокислот, образуют кольцевую структуру с помощью дисульфидной связи между двумя остатками цистеина в 7 и 23 положениях.

ПНП синтезируется, хранится и высвобождается кардиомицитами.

Регуляция эффектов ПНП осуществляется путем постепенного разрушения пептида *нейтральной эндопептидазой*.

Влияние ПНП на почки

Расширение афферентной гломерулярной артериолы, сужение эфферентной гломерулярной артериолы, расслабление мезангиальных клеток.

способны к фагоцитозу, синтезу межклеточного вещества, обладают сократительной активностью и поддерживают форму клубочка.

Повышение давления в клубочковых капиллярах и увеличение скорости клубочковой фильтрации.

Удаление хлорида натрия и мочевины из интерстиция медуллярного слоя.

Снижение реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце через цГМФ-зависимое фосфорилирование эпителиальных натриевых каналов.

Ингибирование секреции ренина.

Снижение секреции альдостерона.

Влияние ПНП

На сердце

Предотвращает развитие гипертрофии сердца.

У мышей с дефицитом рецепторов ПНП в сердце наблюдается увеличение его массы, развитие фиброза и внезапной смерти.

На жировую ткань

Усиление высвобождения жировой тканью свободных жирных кислот.

Повышение внутриклеточного уровня цГМФ, что индуцирует фосфорилирование гормон-чувствительной липазы и перилипина А (белок перилипин управляет высвобождением жира из адипоцитов) через активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы.

Эндокринная функция печени

соматомедины (инсулиноподобные факторы роста I и II), выброс которых в кровь увеличивается под действием гормона роста

усиливают синтез ДНК и РНК, стимулируют синтез белка, рост и размножение клеток, но, в отличие от гормона роста, соматомедины не действуют на липолиз и утилизацию глюкозы.

белок ангиотензиноген, который поступает в плазму и участвует в регуляции артериального давления.

Клетки ДЭС в дыхательных путях

эндокринные клетки дыхательного эпителия выполняют хемо- и барорецепторную функции и относятся к нескольким типам (клетки Фейера, К-клетки)

относительное содержание в эпителии воздухоносных путей эндокриноцитов нарастает в дистальном направлении

в воздухоносных путях эндокринные клетки располагаются в составе нейроэпителиальных телец - внутриэпителиальных компактных овальных образований, в которых они окружены нервными волокнами

пептидные гормоны и биоамины влияют на тонус мышечных клеток в стенке воздухоносных путей и активность секреторных клеток

На 1 тыс. эпителиальных – 2-4 эндокринных клетки

ССК-клетки – холецистокинин

ЕС1-клетки – серотонин

ЕС2 – клетки – мелатонин, гастрин-рилизинг фактор

Р-клетки – бомбезин, дофамин

Д1-клетки – ВИП, энкефалин

С-клетки – кальцитонин

Д-клетки – соматостатин

Некоторые БАВ ДЭС легких

ЕС-клетки – серотонин, в высоких концентрациях вызывает спазм бронхов

Р-клетки секретируют бомбезин и дофамин. Дофамин вызывает расширение бронхов, а бомбезин стимулирует метаболизм в легких.

Вазоактивный интестинальный полипептид, секретируемый D1, обладает сосудорасширяющим действием. В органах дыхательной системы он снижает тонус гладкой мускулатуры, снимая бронхоспазмы, вызванные гистамином, калликреином, ВИП, улучшает альвеолярную вентиляцию легких и стимулирует хеморецепторы.

ДЭС в дыхательных путях

Гормоны пролиферативного действия: гастрин, инсулин, гистамин, пролактин

Цитостатики: серотонин, мелатонин, гепарин (инактивация окислительных ферментов, изменение мембранного потенциала, блок митоза)

Гормоны почек

Кальцитриол — третий кальций-регулирующий гормон,

Ренин — начальное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,

Эритропоэтин.

Эндокринная функция почек

Ренин - фермент (протеаза, субстратом которой является ангиотензиноген) — начальное звено в системе «ренин–ангиотензиноген–ангиотензины» (ренин-ангиотензиновая система), важнейшего регулятора системного АД.

Ренин синтезируется в видоизменённых (эпителиоидных) гладких миоцитах стенки приносящих артериол почечных телец, входящих в состав около клубочкового комплекса и секретируется в кровь.

Клетки около клубочкового комплекса (у корня клубочка): юкстагломерулярные (зернистые) клетки — видоизменённые и содержащие гранулы ренина ГМК средней оболочки приносящей артериолы,

Регуляторы синтеза и секреции ренина:

Стимуляция:

симпатическая через бета–адренорецепторы;

падение АД через барорецепторы в стенке приносящей артериолы почечных телец

активация рецепторов плотного пятна в составе около клубочкового комплекса (падение содержания Na^+ и Cl^- в дистальных канальцах нефрона)

Торможение вызывают

ангиотензины (по принципу отрицательной обратной связи).

Ренин–ангиотензиновая система (РАС)

филогенетически старая гормональная система, отвечающей за регуляцию артериального давления и водно-электролитного баланса,

РАС принимает участие в патогенезе многих заболеваний (артериальной гипертонии, атеросклероза, гипертрофии миокарда, диабетической и аутоиммунной нефропатии, ретинопатии)

История изучения РАС:

в 1898 г. R. Tigerstedt и P. Bergman опубликовали первые данные о веществе почки, влияющем на артериальное давление (фермент ренин)

Ангиотензин–превращающий фермент (АПФ) и его способность образовывать ангиотензин–II из ангиотензина–I были описаны L.T. Skeggs в

1954 г.

Этапы: синтез ангиотензиногена в печени
синтез ренина в юкстагломерулярном аппарате почек
выброс ренина в общий кровоток в ответ на почечную симпатическую активацию, снижение АД и понижение концентрации солей в тубулах
синтез активного гормона ангиотензина из ангиотензиногена ренином
превращение ангиотензина–I в ангиотензин–II
Эффекты ангиотензина–II через AT1–рецепторы
вазоконстрикция,
стимуляция секреции альдостерона,
задержка натрия,
развитие фиброза, гипертрофии и воспалительных процессов
Через AT2–рецепторы
вазодилатация,
препятствие развитию фиброза, гипертрофии и воспаления
способствует процессам репарации и регенерации, выступая в роли тканевых протекторов

Ангиотензин 1–7 выступает в роли конкурентного антагониста ангиотензина–II в отношении его действия, опосредованного AT1–рецепторами
вызывает расширение сосудов путем стимуляции секреции NO и простациклина

не стимулирует секрецию альдостерона, не вызывает жажду,
обладает натрийуретическим и диуретическими свойствами,
блокирует ангиогенез и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов

В настоящее время признано, что большинство органов (глаза, почки, сердце, легкие, мозг, кишечник и пр.) содержат локальные РАС, в которых ангиотензин–II образуется независимо от циркулирующей крови

Все компоненты РАС (ангиотензиноген, проренин, ренин, АПФ, AT1– и AT2–рецепторы) представлены в сетчатке

Эндокринная функция почек

Кальцитриол (1, 25–дигидроксиолекальциферол) — активная форма витамина D3 — синтезируется в митохондриях клеток проксимальных извитых канальцев, способствует всасыванию кальция и фосфатов в кишечнике, стимулирует остеобласты (ускоряет минерализацию костей).

Образование кальцитриола стимулируют паратиреоидный гормон ПТГ и гипофосфатемия (пониженное содержание фосфатов в крови), подавляет — гиперфосфатемия (повышенное содержание фосфатов в крови).

Эритропоэтин — содержащий сиаловую кислоту белок — синтезируется интерстициальными клетками, стимулирует эритропоэз на стадии формирования проэритробластов.

Основной стимул для выработки эритропоэтина — гипоксия (снижение

pO₂ в тканях, в т.ч. зависящее от числа циркулирующих эритроцитов).

Вазодилататоры — вещества, расслабляющие ГМК стенки кровеносных сосудов, расширяющие их просвет и тем самым снижающие АД:

Брадикинин

Простагландин E₂ расслабляет ГМК кровеносных сосудов почки, тем самым уменьшая сосудосуживающие эффекты симпатической стимуляции и ангиотензина II.

Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система

Вместе с вырабатывающими различные нейропептиды клетками собственной нервной системой ЖКТ (энтеральная нервная система) энтероэндокринная система регулирует множество функций пищеварительной системы.

ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ ЖКТ

наиболее крупное и изученное звено ДЭС

содержит эндокринных клеток больше, чем во всех вместе взятых железах внутренней секреции

вырабатывают множество жизненно важных гормонов и тем самым участвуют в поддержании общего гомеостаза организма.

эндокринный аппарат пищеварительной системы = гастроэнтеропанкреатическая система (ГЭПС) = кишечная (энтеринная) гормональная система или энтероэндокринные клетки.

объединение эндокриноцитов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы в единую систему основано на общности их происхождения, строения и функциональной роли.

Клетки и их БАВ

ЕС-клетки синтезируют 80–95 % серотонина в организме и способны синтезировать мелатонин, мотилин и субстанцию Р.

G-клетки секретируют гастрин, АКТГ, СТГ, холецистокинин, метэнкефалин.

2 разновидности — IG и TG, которые выделяют различные формы гастрина.

D-клетки - соматостатин

Тучные клетки слизистой оболочки являются поставщиком серотонина, гистамина, гепарина, вазоактивного интестинального полипептида.

Эндокринные клетки желудка

энтерохромаффиноподобные клетки (ECL-клетки), которые составляют 35 % нейроэндокринных клеток желудка здорового человека, G-клетки (26 %) и D-клетки.

ECL-клетки секретируют гистамин, G-клетки — гастрин, D-клетки — соматостатин.

Эндокринные клетки двенадцатиперстной и тощей кишок

I-клетки, продуцирующие холецистокинин, S-клетки — секретин, K-клетки — глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, M-клетки — мотилин, D-клетки — соматостатин, G-клетки — гастрин и др.

В двенадцатиперстной и тощей кишках находится абсолютное большинство из всех I-, S-, и K-клеток организма.

Эндокринные клетки подвздошной и толстой кишок

L-клетки — клетки, продуцирующие пептидные гормоны глюкагоноподобный пептид-1 и пептид YY. L-клетки являются наиболее многочисленными эндокринными клетками кишечника

Фазы желудочной секреции: 1 мозговая (стимуляция вагусом), 2 желудочная (стимуляция гастрином и гистамином), 3 кишечная (угнетение секретинном, ССК и симпатическим рефлексом)

В стенке трубчатых органов ЖКТ присутствует огромное количество секретирующих гормоны разнообразных эндокринных клеток (энтероэндокринные клетки).

Пептидные гормоны ЖКТ

Гастрин стимулирует секрецию HCl париетальными клетками слизистой оболочки желудка.

Секретин стимулирует выделение бикарбоната и воды из секреторных клеток желёз двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы.

Холецистокинин стимулирует сокращения жёлчного пузыря и выделение ферментов из поджелудочной железы

Мотилин усиливает моторику желудка и кишки, стимулирует желудочную и кишечную секрецию

ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

в эпителии слизистых оболочек этой системы выявлены ЕС-, Р- и D-клетки

Вазоактивный интестинальный пептид регулирует тонус гладких миоцитов мочевого тракта и влагалищную секрецию.

Бомбезин усиливает сокращение миоцитов матки, мочевого пузыря и вызывает сужение кровеносных сосудов почек.

В предстательной железе эндокринные клетки вовлечены в регуляцию роста и дифференцировки развивающейся предстательной железы и в регуляцию секреторных процессов в зрелой железе.

Наиболее распространенная группа клеток выделяет серотонин, нейрон-специфическую эстеразу, хромогранин А и В, тиреоид-стимулирующий гормоноподобный пептид.

Другая субпопуляция эндокринных клеток содержит кальцитонин, катакальцин, кальцитонин-связанный с геном пептид.

Вариабельно присутствует в некоторых клетках бомбезин, соматостатин.

С-КЛЕТКИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

парафолликулярные клетки – элементы ДЭС

Источник происхождения — ганглиозная пластинка.

Основная функция С-клеток — выработка полипептидного гормона кальцитонина, участвующего в регуляции уровня кальция в крови.

Помимо кальцитонина С-клетки млекопитающих и человека синтезируют и выделяют в различных количествах другие гормоны — соматостатин, вещество Р, гастрин-рилизинг пептид, тиролиберин и др.

Установлено, что С-клетки захватывают из крови предшественники аминов, декарбоксилируют их до норадреналина и серотонина и накапливают вместе с кальцитонином в гранулах.

Биогенные амины и их предшественники влияют не только на другие клетки, но оказывают регуляторное действие на сами С-клетки, в частности, на секрецию кальцитонина: она усиливается под действием серотонина и подавляется дофамином.

Предполагается, что пептидные гормоны, как и биогенные амины, оказывают аутокринное влияние на функцию и паракринное действие на тироциты и сосудистое русло органа.

Установлено, что секреция кальцитонина С-клетками угнетается соматостатином и стимулируется глюкагоном и пентагастрином.

Взаимодействие ДЭС и нервной системы

Четкая функциональная взаимосвязь между нервным стимулом и выбросом биологически активных веществ, синтезированных и депонированных эндокринными клетками пищеварительного тракта, продемонстрирована физиологами.

Исследования показали, что гастрин, серотонин, ВИП, соматостатин, субстанция Р выделяются при холинергической или адренергической стимуляции (на примере ДЭС ЖКТ).

Лекция 13

Функциональная система репродуктивных функций

Репродуктивная функция мужского организма, основные составляющие

Сперматогенез

Половой акт

Регуляция мужской репродуктивной функции гормонами

Действие тестостерона на половую дифференциацию

Мужская репродуктивная система

Яички - парные органы д 3,6-5,5 см, ш 2,1-3,2 см; 20 г

В мошонке температура на 2-2,5 °С ниже температуры в брюшной полости, что является необходимым условием для нормального сперматогенеза

250 пирамидальных долек с извитыми и прямыми семенными канальцами (сперматогенный слой с клетками Сертоли)

интерстициальная ткань с клетками Лейдига

выносящие канальцы

длина семенных канальцев 50-70 см

Гормональные факторы, стимулирующие сперматогенез

Тестостерон (клетки Лейдига интерстиция) – рост, деление сперматогониев

Лютеинизирующий гормон (передняя доля гипофиза) – стимуляция продукции тестостерона

Фолликулостимулирующий гормон (передняя доля гипофиза) – стимуляция клеток Сертоли, способствующих превращению сперматид в сперматозоиды

Эстрогены (клетки Сертоли) – обеспечение сперматогенеза

Гормон роста (передняя доля гипофиза) – регулирует основные метаболические функции в семенниках, обеспечивает ранние деления сперматогониев

Образование спермы

Клетки Сертоли и эпителиоциты секретируют специфические питательные растворы (гормоны, ферменты, питательные вещества, необходимые для окончательного созревания сперматозоидов)

В эпидиммальном содержимом присутствуют ингибирующие белки, которые ограничивают подвижность сперматозоидов до момента их эякуляции

Образуется 120 млн сперматозоидов в сутки; хранятся, не утрачивая способности к оплодотворению на протяжении месяцев (в женских половых путях продолжительность жизни – 1-2 дня)

При высоком уровне половой активности сохранение запаса возможно на протяжении не более нескольких дней

Роль вспомогательных структур

Семенные пузырьки

Секреторный эпителий производит мукоидный секрет, богатый

фруктозой, лимонной кислотой, простагландинами, фибриногеном

Простагландины обеспечивают необходимые реакции со слизью цервикального канала, делая ее более пригодной для продвижения сперматозоидов

ПГ – для обеспечения повторяющихся ритмических сокращений матки и фаллопиевых труб, обеспечивающих продвижение сперматозоидов по направлению к яичникам (некоторые сперматозоиды достигают цели за 5 мин)

Роль вспомогательных структур

Простата

Секретирует жидкость, содержащую кальций, ионы фосфата, цитраты, ферменты, вызывающие коагуляцию, профибринолизин

Происходит разжижение основного состава семенной жидкости

Слабощелочная реакция обеспечивает подвижность сперматозоидов в женских половых путях (где pH 3,5-4, для двигательной активности нужно pH 6,0-6,5)

Фиброаденома может быть причиной появления нарушения оттока мочи из мочевого пузыря

Злокачественная опухоль простаты – 2-3 % общей смертности лиц мужского пола

Лечение – двустороннее удаление семенников, терапия эстрогенами

Состав спермы

Продукты

семенных протоков 10 %

семенных пузырьков 60 %

простаты 30 %

слизистых желез, бульбоуретральных

pH 7,5

Количество семенной жидкости в эякуляте во время каждого полового акта 3,5 мл

Роль факторов свертывания и фибриногена

Фибрин помогает сперме удерживаться в глубоких отделах влагалища, где расположена шейка матки

В течение 15-30 мин коагулят растворяется под действием профибринолизина

Нормальные показатели спермограммы

МЕХАНИЗМ ЭРЕКЦИИ

А. Кровоснабжение полового члена и эрекция. I - расслабленное состояние полового члена; II - эрегированное состояние.

Б. Нервная регуляция эрекции. 1 - огибающая вена; 2 - подболоочечная вена; 3 - белочная оболочка; 4 - трабекулярная гладкомышечная ткань; 5 - завитковая артерия; 6 - пещеристая артерия; 7 - полости пещеристых тел; 8 - миндалевидное тело; 9 - медиальное предоптическое поле; 10 - секреция

дофамина; 11 - ядра шва; 12 - верхнее подчревное сплетение (α -адренергические нейроны); 13 - подчревный нерв; 14 - другие тазовые органы; 15 - пещеристый нерв; 16 - NO (оксид азота), VIP (вазоактивный интестинальный пептид), ацетилхолин; 17 - седалищно-пещеристая мышца; 18 - луковично-губчатая мышца; 19 - узлы симпатического ствола; 20 - тазовый нерв; 21 - дорсальный нерв полового члена; 22 - половой нерв; 23 - секреция серотонина; 24 - спинной мозг

«Гипоталамус–гипофиз–яички»

Ингибин и активин

Ингибин и активин — представители надсемейства лигандов трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), в которое также входит мюллеров ингибирующий фактор (АМГ).

состоят из двух субъединиц

действуют как антагонистические нестероидные половые гормоны, регулирующие синтез и секрецию ФСГ гипофизом

обладают паракринным свойством по отношению к яичникам, где модулируют рост фолликула и стероидогенез

Ингибин

состоит из α - и β -субъединиц и выделен в двух формах, отличающихся строением β -субъединицы, — ингибин А и ингибин В.

секретируется гранулезными клетками под действием ФСГ

мРНК для синтеза ингибина найдена также в гонадотрофах гипофиза

селективно угнетает секрецию ФСГ, не влияя при этом на секрецию ЛГ

создается механизм отрицательной обратной связи, по которому ФСГ стимулирует секрецию ингибина, а ингибин в свою очередь угнетает секрецию ФСГ.

Активин

состоит из двух β -субъединиц, идентичных β -субъединицам ингибина
фоллистатин – связывающий белок, модулирующий эффекты активина
аутокринный гликопротеин, который образуется практически во всех тканях организма

впервые был изолирован из фолликулярной жидкости, после чего было определено что он способен угнетать фолликул-стимулирующий гормон в передней доли гипофиза

это происходит за счет связывания с активином, который в свою очередь стимулирует секрецию фолликул-стимулирующего гормона.

Гипоталамус: нейротрансмиттеры, гипоталамические, гипофизотропные гормоны

Симпатическая и парасимпатическая части вегетативной нервной системы регулируют функциональную активность гипофиза и периферических эндокринных желез

Гонадолиберин

пептид 10 АК, синтезируется нейронами аркуатного (дугообразное) ядра гипоталамуса

у мужчин функционирует постоянный тонический центр секреции ГнРГ в отличие от женщин, у которых его секреция осуществляется циклически

половая дифференцировка гипоталамуса происходит во внутриутробном периоде под влиянием вырабатываемого эмбриональными яичками тестостерона

приводит к высвобождению гликопротеидов ЛГ и ФСГ

Интенсивность стимулирующего эффекта зависит от частоты повторов секреторного цикла, от количества ГнРГ, высвобождаемого за цикл

Гликопротеины

ФСГ

ФСГ активно влияет на сперматогенез, стимулирует эпителий канальцев яичка, необходим для созревания сперматозоидов

обеспечивает рост клеток Сертоли, увеличивает продукцию веществ, необходимых для сперматогенеза

клетки Сертоли продуцируют ингибин (гликопротеин), который подавляет продукцию ФСГ гипофизом

ЛГ

ЛГ у мужчин инициирует развитие и созревание интерстициальных клеток, влияет на синтез тестостерона клетками Лейдига, играет важную роль на ранних этапах сперматогенеза, когда необходима высокая концентрация тестостерона в яичке

Гликопротеины

Хорионический гонадотропин

синтезируется клетками трофобласта с 10–12 дней развития

у плода семенники начинают выделять тестостерон с 17 нед под действием ХГЧ

Трофобласт – наружный клеточный слой бластоцисты млекопитающих, через который питательные вещества переходят от материнского организма к зародышевому узелку

Андрогены: стероидные гормоны, обладающие маскулинизирующим эффектом, регулируют многообразные процессы в мужском организме (связанные с репродуктивной функцией, определяющие мужские соматический, психологический и поведенческий фенотипы)

Андрогены надпочечников:

Дегидроэпиандростеронсульфат 30 мг/сут, андростендион

Тестостерон (у женщин – основная доля)

Прогестерон

Эстрогены

Тестостерон

утром уровень примерно на 30 % выше, чем вечером

уровень тестостерона у здорового мужчины в первой половине дня составляет 12-40 нмоль/л

менее 10 нмоль/л наиболее вероятно свидетельствует о дефиците гормона Тестостерон, основные эффекты

Во время развития плода:

Дифференцировка и стимуляция развития гипоталамо-гипофизарной системы по мужскому типу

Обеспечивает формирование полового члена и мошонки, простаты, семенных пузырьков, развитие половых протоков

Подавляется формирование женских половых органов

Обеспечивает опускание яичек в последние 2-3 мес гестации

Влияние на развитие первичных и вторичных признаков у взрослых:

Увеличение размеров полового члена, мошонки, яичек

Рост волос (лобок, подмышки, вдоль белой линии живота, лицо, грудь)

Уменьшение роста волос на макушке

Генетически обусловленная склонность к развитию облысения

Присутствие в крови большого количества андрогенов

Изменение размеров гортани, гипертрофия ее слизистой – «ломка голоса»

Утолщение кожи на всей поверхности тела с большей выраженностью подкожного слоя

Влияние у взрослых:

Увеличение скорости секреции кожных сальных желез (может возникнуть акне – воспаление сальных желез),

на фоне устойчивой продукции тестостерона кожа адаптируется к его действию и акне постепенно исчезает

Увеличение образования белков, развитие костей, мышц

Может вызвать раннее закрытие зон роста между эпифизами и диафизом трубчатых костей

Увеличение основного обмена на 15 % (действие на белки - ферменты)

Увеличение реабсорбции натрия в дистальных канальцах

Стимуляция эритропоэза

Активация сперматогенеза совместно с ФСГ

Обеспечение формирования мужской психики и сексуальности.

Мужчины страдают от атеросклероза

Стимуляция тестостероном синтеза липазы печени приводит к уменьшению в крови уровня липопротеинов высокой плотности («хороших») и увеличению содержания липопротеинов низкой плотности (атерогенных).

Другими словами, тестостерон имеет выраженный атерогенный эффект, т.е. способствует развитию атеросклероза (в том числе венечных сосудов).

Тестостерон, секреторный цикл

Синтез из холестерина, из ацетил-КоА

Секреция тестостерона происходит эпизодически

тах секреция происходит между 02.00-06.00 ч

min около 13.00 ч

Циркуляция

2 % циркулирует в свободном виде

30 % связано с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ)

68 % - с альбумином и другими белками

уровень ГСПГ у мужчин в норме составляет 18-50 нмоль/л и меняется при различных заболеваниях и состояниях

Действие

являясь стероидным гормоном, проникает в клетки-мишени путем пассивной диффузии, является доминирующим внутриядерным андрогеном в головном мозге, гипофизе и почках

в других тканях с помощью фермента 5 α -редуктазы превращается в более активный дигидротестостерон

в клетках тестостерон и дигидротестостерон связываются с андрогеновыми рецепторами

образовавшийся рецепторно-стероидный комплекс переносится в ядро связывается со специфическими участками хроматина

Инактивация

метаболизируется в печени в неактивные сульфаты и глюкурониды, которые экскретируются с желчью и мочой

Факторы, влияющие на уровень ГСПГ

Эстрогены и другие гормоны, роль в мужском организме

1/5 количества эстрогенов небеременной женщины

Образуется из тестостерона в клетках Сертоли, печени

Играют роль в сперматогенезе

Концентрация эстрогенов в мужском организме увеличивается с возрастом и при увеличении массы тела, так как эстрогены активнее производятся в жировой ткани.

Окситоцин у мужчин: сокращение семявыводящих протоков при семяизвержении

Пролактин – либидо, модулятор иммунологических процессов, при избытке – гинекомастия

Гипергонадизм - опухоли интерстициальных клеток Лейдига продуцируют тестостерона в 100 раз больше - опухоли герминативного эпителия (могут дифференцироваться в плаценту, волосы, зубы, кости, кожу) - тератомы

Лекция 14

Репродуктивная функция женского организма

Фазы репродуктивной функции

Подготовка организма к наступлению беременности

Период беременности

Гормональная система женского организма

Гипоталамический гонадотропин релизинг гормон

ФСГ, ЛГ аденогипофиза

Эстрогены, прогестины

Месячный цикл яичников

Гормональный фон естественного репродуктивного периода женщины характеризуется ежемесячными ритмичными изменениями уровня секреции половых гормонов, соответственно функциональным изменениям в яичниках и других половых органах

Продолжительность 20 – 28 – 45 дней

Изменения продолжительности цикла могут быть сопряжены с уменьшением способности к зачатию

В норме только одна яйцеклетка высвобождается из яичника в месяц

Эндометрий матки ежемесячно заново готовится к имплантации оплодотворенной яйцеклетки в определенный период в течение месяца

Влияние гонадотропных гормонов на яичники

При отсутствии ФСГ, ЛГ яичники пребывают в неактивном состоянии

С 9-13 лет аденогипофиз продуцирует все большие количества ФСГ, ЛГ

Активируются гормональные рецепторы

Стимулируется рост, пролиферация, секреция в клетках мишенях

В 11-15 лет – включение нормального месячного полового цикла

Менархе – время наступления первого менструального цикла

Фолликулярная фаза цикла яичника

В детском периоде клетки гранулезы

выполняют трофическую функцию

продуцируют фактор, ингибирующий созревание ооцита

Рост овариального фолликула

ФСГ ускоряет рост от 6 до 12 первичных фолликулов

Вокруг фолликула образуется вторичное скопление клеток (производные интерстициальной ткани)

внутренняя тека – синтез эстрогена и прогестерона

наружная тека – высоковазкуляризированная соединительная ткань (капсула фолликула)

фолликула) – секреция фолликулярной жидкости – появление антрума

присутствует фактор, ингибирующий лютеинизацию

Эстрогены увеличивают количество и чувствительность рецепторов к ФСГ

ФСГ и эстрогены обеспечивают формирование ЛГ-рецепторов

ФСГ, ЛГ ускоряют секреторные процессы в фолликуле

Образуется везикулярный фолликул 1-1,5 см

Лидирующий фолликул и атрезия

Один фолликул начинает опережать в росте прочие фолликулы, которые подвергаются инволюции=атрезии

Эстрогены оказывают тормозящее действие на секреторные клетки гипоталамуса по механизму отрицательной обратной связи

Самый большой фолликул продолжает расти за счет своих внутренних положительных обратных связей

Овуляция

Если цикл 28 дней, на 14 день – овуляция

Образуется стигма – маленькая область в центре капсулы фолликула

Даже при наличии большого количества ФСГ, без ЛГ овуляции не будет

За 2 дня до овуляции значительно возрастает скорость секреции ЛГ в 6-10 раз, ФСГ в 2-3 раза

ЛГ стимулирует синтез прогестерона

За 1 день перед овуляцией скорость секреции эстрогенов начинает снижаться

Происходит быстрое нарастание новых кровеносных сосудов

Увеличивается продукция ПГ – транссудация плазмы в фолликул, набухание

Клетки капсулы начинают выделять из лизосом протеолитические ферменты, которые растворяют стенку, уменьшают ее прочность

Желтое тело, лютеиновая фаза цикла яичника

ЖТ – структура с высокой секреторной активностью

После овуляции оставшиеся клетки гранулезы, теки образуют желтое тело

Клетки увеличиваются в 2 раза, наполняются липидами – лютеинизация

Синтезируют прогестерон и эстрогены (э. в клетках теки из андрогенов)

Инволюция желтого тела

Через 7-8 дней после овуляции – инволюция

Заложена программа последовательных изменений: пролиферация, увеличение в размерах, секреция, дегенерация

Эстрогены и прогестерон тормозят нейросекреторные клетки гипофиза

Снижение ФСГ, ЛГ приводит к дегенерации желтого тела

Возобновление цикла

Снижение эстрогена, прогестерона при инволюции желтого тела приводит к растромаживанию аденогипофиза

ФСГ приводит к ускорению роста фолликулов

Месячный цикл эндометрия

Стадия пролиферации

Стадия развития секреторных изменений

Стадия десквамации (менструации)
Пролиферативная фаза
Эстрогенная фаза
Эпителизация
Утолщение 3-5 мм
Прораствание кровеносных сосудов
В шейечной части продукция жидкой тягучей слизи (нити тянутся вдоль цервикального канала – направляющие для сперматозоидов)
Секреторная фаза
Прогестероновая
Набухание и развитие желез эндометрия 5-6 мм
Продукты секреции эндометрия – маточные бели
Менструация
Инволюция эндометрия
Уменьшение толщины
Спазмирование извитых кровеносных сосудов слизистой (ПГ – вазоконстрикторный фактор)
Уменьшение питательных веществ, отсутствие гормональной стимуляции – появление некрозов
Увеличение объема геморрагии
ПГ стимулируют сокращения миометрия
Выталкивание содержимого наружу
4-7 дней
40 мл крови, 35 мл серозной жидкости
Фибринолизин не дает сворачиваться
!!! Присутствие сгустков крови в менструальных выделениях часто является клиническим признаком заболеваний матки
Менструация
Лейкоррея – защитный фактор, выделение огромного количества лейкоцитов – обеспечение высокорезистентности матки к инфекциям, несмотря на нарушение целостности поверхности
Женские половые гормоны
Снижение эстрогена, прогестерона при инволюции желтого тела приводит к растормаживанию аденогипофиза
ФСГ приводит к ускорению роста фолликулов
Женские половые гормоны
Эстрогены
Пролиферация и рост специфических клеток организма, которые обеспечивают формирование вторичных женских половых признаков
Прогестины
Подготовка матки к беременности и молочных желез к лактации
Эстрогены

В значительных количествах присутствуют 3 эстрогена
β-эстрадиол – основной
эстрон – большая часть в периферических тканях из андрогенов НП
эстриол – слабо выраженные свойства эстрогена, производное эстрадиола и эстрона

Эстрогенная активность β-эстрадиола в 12 раз выше, чем эстрона и в 80 раз выше, чем эстриола

Прогестины

Прогестерон

17-α-гидроксипрогестерон

Тестостерон

Концентрация 1/15 от мужской (в плазме)

вырабатывается в половых железах и надпочечниках

оказывает существенное влияние на жировой обмен, (увеличении массы тела в период менопаузы, когда у женщин выработка тестостерона резко снижается)

при дефиците происходит уменьшение полового влечения, увеличивается вероятность возникновения депрессии, возникают проблемы с кожей, такие как сухость и шелушение

повышенное содержание оказывает негативное влияние на организм женщины, может проявляться нарушением менструального цикла, отсутствием овуляции, ростом волос по мужскому типу и приводить к бесплодию

Секреторный цикл ЖПГ

Синтез из холестерина, ацетил-КоА (молекулы объединяются, формируя стероидные ядра)

+ превращения одних гормонов из других

в яичнике почти весь тестостерон и прогестерон в клетках гранулезы превращается в эстроген

во время лютеиновой фазы образуется так много прогестерона, что он не успевает превращаться в эстроген

В пубертатный период количество ЖПГ повышается в 20 раз и более

Транспорт – с альбуминами, специфическими эстроген-, прогестеронсвязывающими глобулинами

Инактивация – образование глюкуронидов, сульфатов в печени, выведение с желчью, мочой

Продукт распада прогестерона - прегнандиол

Функции эстрогенов

Изменения наружных половых органов

Увеличение яичников, фаллопиевых труб, матки, влагалища в несколько раз

Отложение жира на лобке, в области больших половых губ, увеличение размеров малых половых губ

Кубовидный эпителий влагалища заменяется многослойным эпителием (более устойчив к травме и инфекциям)

Пролиферация стромы эндометрия, увеличение количества эндометриальных желез (для питания имплантированной бластоцисты)

Пролиферация железистых тканей фаллопиевых труб, увеличение количества клеток ресничного эпителия

Развитие тканей, образующих строму молочных желез

Рост и развитие протоков молочных желез

Подавление активности остеокластов

Стимулирование закрытия зон эпифизарного роста трубчатых костей

Небольшое увеличение общего белка в организме

Незначительное повышение общего уровня метаболизма организма (1/3 эффекта тестостерона)

Повышение поступления и отложение жиров в подкожно жировой ткани молочные железы, ягодицы, бедра

сообщают коже женские характерные мягкость и гладкость

высокая васкуляризованность кожи

ощущение большей теплоты при прикосновении

большая кровопотеря при травме

Сходство химической структуры эстрогенов и адренокортикоидальных гормонов – задержка натрия и воды канальцевым аппаратом почки

Функции прогестерона

Обеспечение секреторных изменений в слизистой фаллопиевых труб, эндометрии

Уменьшение скорости и интенсивности сокращений миометрия, предупреждая изгнание имплантированной бластоцисты

Обеспечение развития долек и альвеолярных ходов в молочных железах, становление секреторной готовности альвеолярных клеток

Нагрубание молочных желез (накопление жидкости в подкожных тканях)

Регуляция женского месячного полового цикла

Гонадотропин релизинг гормон – декапептид

Медиобазальные отделы гипоталамуса, аркуатное ядро, преоптическая область

Выделяется в течение 5-25 минут с интервалом 1-2 часа

Прерывистый характер секреции в естественных условиях – необходимое условие сохранения стимуляторных влияний на аденогипофиз

На фоне непрерывного введения ГнРГ утрачивается способность гормона стимулировать выделение ФСГ, ЛГ

Моделирующее влияние лимбической системы на частоту и ритмичность активности нейросекреторных клеток гипоталамуса – влияние психогенных факторов на уровень сексуальной активности женского организма

Всплеск ЛГ – необходимое условие овуляции

Причина всплеска продукции ЛГ неизвестна
По механизму положительной обратной связи Э – ЛГ
Клетки гранулезы начинают продуцировать возрастающее количество П
за день до всплеска ЛГ
Ановуляторный цикл – без всплеска ЛГ
Гипофиз
Начало градуального увеличения секреции гонадотропных гормонов
гипофизом – с 8 лет
Кульминация в 11-16 лет
В детском возрасте тормозиться секреция ГнРГ
Созревание лимбических структур наступление пубертатного периода
Менопауза
Отсутствие циклической активности, уменьшение продукции половых
гормонов
В 40-50 лет, в 45 лет остается несколько примордиальных фолликулов,
которые могут стимулироваться гормонами
Причина – «сгорание яичников»
ФСГ, ЛГ после менопаузы постоянно продуцируются в больших
количествах
Экзогенные препараты необходимы для улучшения качества жизни
Менопауза, отсутствие эстрогенов
«приливы» - ощущение сильного жара в коже
Психогенное ощущение удушья
Повышенная возбудимость
Утомляемость
Тревожность
Различные психотические реакции
Снижение прочности и кальцификации костей
Нарушение секреторной функции яичников
Гипогонадизм
Недоразвитие яичников
Генетически обусловленное снижение способности правильно
осуществлять синтез гормонов (нарушение ферментативных систем)
Аменорея
Женский евнухоидизм
Врожденное отсутствие железы
Нарушение функционирования с наступлением пубертатного возраста
Отсутствие вторичных половых признаков
Продолжительный рост трубчатых костей в длину
Нарушение секреторной функции яичников
Гиперсекреторные процессы встречаются редко, т.к. работает механизм
отрицательной связи

Гипертрофия эндометрия

Нерегулярные маточные кровотечения

Беременность

Период, в течение которого женщина может зачать – 4-5 дней

Способ ритмической контрацепции

Исключение половых актов в период, предшествующий овуляции за 4 дня до и в течение 3 дней после овуляции

!!! Только при условии идеальной регулярности месячных половых циклов

Предупреждение оплодотворения с помощью гормонов

Прогестерон в первой половине цикла препятствует наступлению овуляции – нет всплеска ЛГ

!!! Трудно подобрать соответствующее сочетание эстрогенов и прогестерона, которые подавляли бы овуляцию, не вызывая других нежелательных эффектов (нарушение ритма циклических процессов в матке)

Используют синтетические аналоги

Ethinol estradiol, mestranol, norethindrone, norethynodrel, ethynodiol, norgestrel

Гормоны беременности

Хорионический гонадотропин

Синтезируют клетки трофобластного синцития

На 8-9 день после овуляции

Макс 10-12 нед, снижение уровня 16-20 нед

≈ ЛГ (эффекты)

Эффекты:

Предупреждение инволюции желтого тела (до 12 нед)

Стимуляция семенников плода

Плацентарные эстрогены

К окончанию беременности суточная продукция увеличивается в 30 раз

Не секретируются заново, а образуются из андрогенных стероидных гормонов (дегидроэпиандростерона, 16-гидроксидегидроэпиандростерона) желез матери и плода

Функции:

Расслабление тазовых связок (увеличение подвижности в крестцово-подвздошном суставе)

Делают более эластичным лонный симфиз

Влияют на скорость клеточных делений на ранних сроках эмбрионального развития

Плацентарный прогестерон

Влияет на процесс дробления

Обеспечивает сохранение беременности

Хорионический соматомаммотропин

Белок

Синтезируется с 5 недели

Функции:

Увеличение молочных желез

Стимуляция образования белка в тканях

Снижение чувствительности к инсулину у матери (улучшение снабжения глюкозой плода)

Высвобождение ЖК из жировых депо организма матери

Релаксин – расслабляет шейку матки во время родов

Изменения в период беременности

Увеличение аденогипофиза на 50 %

Повышение аппетита (т.к. извлечение питательных веществ из крови матери) – без диетологических ограничений прибавка может быть до 34 кг

Может проявиться отечность, акне, маскулинизация, черты акромегалии

Прибавка на 10-11 кг

3 кг плод

1,8 кг амниотическая жидкость

Матка + 0,9 кг

Молочные железы + 0,9 кг

2,7 кг увеличение объема крови и внеклеточной жидкости

1,4 кг жир

Роды, роль гормонов

Эстрогенов становится больше, чем прогестерона

Окситоцин матери, плода

Кортизол плода

ПГ плодных оболочек

Лактация, роль гормонов

Подготовительный этап:

ГР, глюкокортикоиды, инсулин, пролактин – для роста протоков

Прогестерон – для роста долек и альвеол

Хорионический соматомаммотропин

Эстрогены и прогестерон – ингибирующее действие на продукцию молока

Для лактации необходим пролактин, гормон роста, паратгормон, инсулин

Лактация, молозиво

Молозиво богато белками, иммуноглобулинами

Имуноглобулин А покрывает слизистую оболочку рта и желудочно-кишечного тракта, не давая бактериям и вирусам проникнуть в организм; активизирует белые кровяные тельца, составляющие защитные средства организма

Углеводы, жиры

Минеральные элементы, ферменты, гормоны, витамины и антитела

В молозиве больше белка, в 2-10 раз больше витамина А и каротина, в 2-3

раза больше аскорбиновой кислоты, больше содержится витаминов В12 и Е, в 1,5 раза больше солей, чем в зрелом молоке