
Содержание

Сокращения и единицы измерения	8
Предисловие	10
Глава 1	
Электрофизиология	13
Глава 2	
Физиология синапсов	33
Глава 3	
Физиология мышц	39
Глава 4	
Общая физиология ЦНС	53
Глава 5	
Физиология двигательных систем	67
Глава 6	
Физиология вегетативных систем	93
Глава 7	
Физиология эндокринной системы	99
Глава 8	
Физиология репродукции	119
Глава 9	
Физиология крови	131
Глава 10	
Физиология дыхания	163

Глава 11	
Физиология обмена веществ и энергии	185
Глава 12	
Физиология пищеварения	211
Глава 13	
Физиология сердца	233
Глава 14	
Физиология кровообращения	265
Глава 15	
Физиология почек	289
Глава 16	
Общая физиология сенсорных систем	315
Глава 17	
Частная физиология сенсорных систем	325
Глава 18	
Физиология высших психических функций	361
Предметный указатель	393

Физиология эндокринной системы

Эндокринная регуляция осуществляется с помощью гормонов — биологически активных веществ, выделяемых в кровь и действующих на клетки, которые имеют рецепторы к гормонам. В отличие от быстрой и точной нервной регуляции, эндокринная регуляция используется для управления медленными и генерализованными процессами, захватывающими весь организм, несколько его систем или, по крайней мере, обширные участки органов. К ним относится рост и развитие, регуляция метаболизма, поддержание различных констант внутренней среды и т. п.

Общая эндокринология

Существуют два вида регуляции физиологических функций.

- **Нервная регуляция** — с помощью нервной системы; она характеризуется высокой скоростью и точностью.
- **Гуморальная регуляция** — с помощью химических веществ; она гораздо более медленная и генерализованная. В свою очередь, гуморальная регуляция может быть:
 - **аутокринной** — химическое вещество действует только на выделяющую его клетку;
 - **паракринной** — химическое вещество

выделяется в интерстиций и действует на окружающие клетки;

- **эндокринной** — химическое вещество выделяется в кровь и действует на многие отдаленные клетки, органы и ткани;
- **феромональной** — химическое вещество выделяется в окружающую среду и действует на другие особи.

Настоящая глава посвящена эндокринной регуляции.

Факторами эндокринной регуляции служат **гормоны** — вещества, выделяемые в кровь и действующие на отдаленные органы и ткани. Гормоны могут выделяться отдельными клетками, группами клеток или специализированными железами, называемыми **железами внутренней секреции** или **эндокринными железами**.

Органы (ткани, клетки), на которые действуют гормоны, называются **органами-мишенями** (тканями-мишенями, клетками-мишенями). Органами-мишенями могут быть только те органы, у которых имеются **рецепторы** к соответствующим гормонам.

Основные гормоны человека приведены в табл. 7.1. В зависимости от выполняемой в организме функции их можно разделить на три группы.

1. Гормоны, отвечающие за долговременные состояния организма в целом:

- рост, развитие и интенсивность процессов обмена — **СТГ** и **тиреоидные гормоны**;

Таблица 7.1. Основные гормоны

Гормон	Структура	Место образования	Рецептор	Основные эффекты	Основные факторы, регулирующие секрецию
Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы^{a, б}					
Система СГГ					
Соматoliberин	Пептид	Гипоталамус	G	↑ секреции СГГ	Стресс, травмы, физическая нагрузка + Белковая пища + Глубокий сон + Гипогликемия + <i>Обратная связь:</i> СГГ – ИФР –
Соматостатин	Пептид	Гипоталамус	G	↓ секреции СГГ	Стресс, травмы, физическая нагрузка – Белковая пища – Глубокий сон – Гипогликемия – <i>Обратная связь:</i> СГГ + ИФР +
СГГ (гормон роста)	Пептид	Аденогипофиз	СФ	Прямые эффекты: ↑ секреции ИФР; ↑ секреции инсулина; ↑ катаболизма липидов; ↓ катаболизма углеводов. Непрямые эффекты: см. ИФР	Соматoliberин + Соматостатин – <i>Обратная связь:</i> ИФР –
ИФР	Пептид	Печень, некоторые другие ткани	СФА	↑ синтеза белков. ↑ роста	СГГ +
Система пролактина (гл. 8)					
Дофамин (про-лактостатин)	Амин	Гипоталамус	G	↓ секреции пролактина	Раздражение сосков –
Пролактин	Пептид	Аденогипофиз	СФ	↑ роста молочных желез. ↑ продукции молока	Дофамин – Эстрогены +

Таблица 7.1 (продолжение). Основные гормоны

Гормон	Структура	Место образования	Рецептор	Основные эффекты	Основные факторы, регулирующие секрецию
Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система Кортиколиберин	Пептид	Гипоталамус	G	↑ секреции АКТГ. ↑ секреции МСГ	Стресс + Гипогликемия + Биоритмы (суточный ритм: ↑ утром) <i>Обратная связь:</i> глюкокортикоиды –
АКТГ	Пептид	Аденогипофиз	G	↑ секреции глюкокортикоидов	Кортиколиберин + <i>Обратная связь:</i> глюкокортикоиды –
МСГ	Пептид	Аденогипофиз	G	Усиление пигментации	Кортиколиберин + <i>Обратная связь:</i> глюкокортикоиды –
Глюкокортикоиды	Стероиды	Корковое вещество надпочечников	ВК	Устойчивость к стрессу. ↑ глюконеогенеза. Противовоспалительное действие	Кортиколиберин + АКТГ +
Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система Тиролиберин	Пептид	Гипоталамус	G	↑ секреции ТТГ	Длительное пребывание в холодном климате +
ТТГ	Пептид	Аденогипофиз	G	↑ секреции T_3 и T_4	Тиролиберин + <i>Обратная связь:</i> T_3 и T_4 – ТТГ +
T_3, T_4	Амины	Щитовидная железа	ВК	↑ метаболизма	
Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система (гл. 8) Гонадолиберин	Пептид	Гипоталамус	G	↑ секреции ЛГ и ФСГ	Биоритмы <i>Обратная связь:</i> эстрогены – прогестерон – тестостерон –
ФСГ	Пептид	Аденогипофиз	G	Женщины: созревание фолликула; ↑ секреции эстрогенов фолликулом. Мужчины: созревание сперматозоидов	Гонадолиберин + <i>Обратная связь:</i> эстрогены – прогестерон – тестостерон –

Таблица 7.1 (продолжение). Основные гормоны

Гормон	Структура	Место образования	Рецептор	Основные эффекты	Основные факторы, регулирующие секрецию
ЛГ	Пептид	Аденогипофиз	G	Женщины: разрыв фолликула; поддержание желтого тела; ↑ секреции прогестерона и эстрогенов желтым телом. Мужчины: ↑ секреции тестостерона	Гонадолиберин + <i>Обратная связь:</i> эстрогены – (+) прогестерон – тестостерон –
Эстрогены	Стероиды	Яичники, плацента	ВК	Половое созревание. Регуляция менструального цикла.	ФСГ +
Прогестерон	Стероид	Яичники, плацента	ВК	Рост молочных желез и другие изменения при беременности	ЛГ +
Тестостерон	Стероид	Яички	ВК	Поддержание беременности. Половое созревание. Сперматогенез	ЛГ +
Гормоны нейрогипофиза					
АДГ (гл. 14, 15)	Пептид	Гипоталамус	G	↑ реабсорбции воды в почках	Повышение осмолярности крови +
Окситоцин (гл. 8)	Пептид	Гипоталамус	G	Сокращение матки. Выброс молока	Снижение ОЦК и артериального давления + Раздражение половых путей + Раздражение сосков +
Панкреатические гормоны, поддерживающие уровень глюкозы в крови (гл. 11)					
Инсулин	Пептид	Поджелудочная железа	СФА	↓ уровня глюкозы в крови. ↑ анаболизма (запасания энергетических субстратов)	Гипергликемия + СТГ +
Глюкагон	Пептид	Поджелудочная железа	G	↑ уровня глюкозы в крови	Гипогликемия +
Гормоны ренин-ангиотензиновой системы (гл. 14, 15)					
Ангиотензин II	Пептид	Кровь ^в	G	Задержка Na ⁺ и воды; сужение сосудов; ↑ секреции альдостерона; ↑ реабсорбции Na ⁺ и воды в почках	Ренин +

Таблица 7.1 (продолжение). Основные гормоны

Гормон	Структура	Место образования	Рецептор	Основные эффекты	Основные факторы, регулирующие секрецию
Альдостерон	Стероид	Корковое вещество надпочечников	ВК	Задержка Na^+ и воды, выведение K^+ ; ↑ реабсорбции Na^+ и воды в почках; ↓ реабсорбции K^+ в почках	Ангиотензин II + Гиперкальциемия +
Гормоны, поддерживающие уровень кальция в крови (гл. 9)					
ПТГ	Пептид	Паращитовидные железы	G	Повышение уровня Ca^{2+} в крови: ↑ реабсорбции Ca^{2+} в почках; ↑ резорбции костей; ↑ образования калциотриола	Гипокальциемия +, гиперкальциемия –
Кальцитриол	Стероид	Почки [†]	ВК	Повышение уровня Ca^{2+} в крови: ↑ всасывания Ca^{2+} в ЖКТ	ПТГ +
Кальцитонин	Пептид	Щитовидная железа	G	Снижение уровня Ca^{2+} в крови [‡] ; ↓ резорбции костей	Гипокальциемия –, гиперкальциемия +
Гормоны ЖКТ (гл. 12)[§]					
Гастрин	Пептид	Желудок	G	↑ секреции НСІ в желудке	Действие холинергических нервов (в ответ на растяжение желудка, ряд условных и безусловных раздражителей) + Повышение кислотности соляного желудка –
Секретин	Пептид	Двенадцатиперстная кишка	G	Поддержание щелочной реакции в двенадцатиперстной кишке; ↑ секреции щелочного панкреатического сока; ↑ секреции щелочной желчи; ↓ секреции НСІ в желудке; ↓ эвакуации из желудка	Закисление содержимого двенадцатиперстной кишки +
Холестистокинин	Пептид	Двенадцатиперстная кишка	G	Обеспечение переваривания белков и липидов в двенадцатиперстной кишке; ↑ секреции ферментов панкреатического сока; выброс желчи; ↓ эвакуации из желудка	Повышенное содержание белков и липидов в содержимом двенадцатиперстной кишки +

Таблица 7.1 (окончание). Основные гормоны

Гормон	Структура	Место образования	Рецептор	Основные эффекты	Основные факторы, регулирующие секрецию
Гормоны плаценты (гл. 8)					
Хорионический гонадотропин	Пептид	Плацента	G	Поддержание беременности на ранних стадиях; поддержание желтого тела; ↑ секреции прогестерона и эстрогенов желтым телом	
Эстрогены	См. «Гипоталамо-типофизарно-гонадная система»				
Прогестерон	См. «Гипоталамо-типофизарно-гонадная система»				
Прочие гормоны					
Адреналин, норадреналин (гл. 6, 11, 14)	Амины	Мозговое вещество надпочечников	G	Обеспечение реакции на острый стресс	Активация симпатических преганглионарных нервов в ответ на стрессорные раздражители
Эритропоэтин (гл. 6)	Пептид	Почки	СФ	Поддержание содержания кислорода в крови; ↑ усиление образования эритроцитов	Снижение содержания кислорода в крови +
ПНГ (гл. 14, 15)	Пептид	Сердце	СГА	Выведение Na ⁺ и воды; ↓ реабсорбции Na ⁺ и воды в почках	Повышение ОЦК (растяжение предсердий) +

(+) — стимулирующее действие; (–) — тормозящее действие.

АДГ — антидиуретический гормон; АКПГ — адренортикотропный гормон; ВК — внутриклеточный рецептор; ИФР — инсулиноподобные факторы роста; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МСГ — меланоцитостимулирующий гормон; ПНГ — предсердный натрийуретический гормон; ОЦК — объем циркулирующей крови; ППГ — паратиреоидный гормон; СГА — рецепторы с собственной гуанилатциклазной активностью; СФ — рецепторы, сопряженные с ферментами; СФА — рецепторы с собственной ферментативной активностью; СТП — соматотропный гормон; ТГГ — тиреотропный гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; G — рецепторы, сопряженные с G-белками; T₃ — трийодтиронин; T₄ — тироксин.

^a Сюда относятся гормоны аденогипофиза, их либерины и статины и гормоны регулируемых гормонами аденогипофиза эндокринных желез. Гормоны нейрогипофиза рассматриваются отдельно.

^б Полулярным выделены гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, оказывающие непосредственное действие на периферические органы-мишени (эффекторные гормоны).

^в Образуется через промежуточный этап из ангиотензиногена, синтезируемого в печени; подробнее см. гл. 15, разд. «Ренин-ангиотензиновая система».

^г В почках протекает последняя стадия образования кальцитриола; первые две осуществляются в коже и печени.

^д У человека эффекты кальцитонина выражены слабо, и в физиологических концентрациях на уровень Ca²⁺ в крови он не влияет.

^е Приведены основные и наиболее изученные гормоны.

- беременность и лактацию — **половые гормоны и пролактин**;
- долговременный стресс — **глюкокортикоиды**.

Выработка всех этих гормонов регулируется **гипоталамо-гипофизарной системой** (см. ниже).

2. Гормоны, отвечающие за поддержание постоянства констант внутренней среды:

- водно-осмотического равновесия и концентрации калия в крови — **АДГ, гормоны ренин-ангиотензиновой системы, альдостерон, предсердный натрийуретический гормон**;
- уровня кальция в крови — **ПТГ, кальцитриол, кальцитонин**;
- уровня глюкозы в крови — **инсулин, глюкагон**;
- содержания кислорода в крови — **эритропоэтин**.

3. Гормоны, отвечающие за **кратковременные реакции** организма в целом или отдельных органов и систем:

- кратковременный стресс — **адреналин, норадреналин**;
- пищеварение — **гормоны ЖКТ**;
- сокращение матки в родах, выброс молока — **окситоцин**.

Разумеется, эта классификация условна: например, тиреоидные гормоны участвуют не только в регуляции роста и развития, но и в терморегуляции; СТГ отвечает не только за рост, но также, наряду с инсулином и глюкагоном, за поддержание уровня глюкозы в крови; кальцитриол влияет на дифференцировку клеток и пр. Тем не менее такая классификация удобна для понимания основных функций гормонов.

Эндокринные железы

Основные эндокринные железы организма и их гормоны приведены в табл. 7.2.

Химическая структура гормонов

В зависимости от химической структуры все гормоны делятся на три группы (табл. 7.1).

1. **Пептиды** (в том числе сложные, например гликопротеиды). Как видно из табл. 7.1, к ним относится подавляющее большинство гормонов.

2. **Стероиды**. К ним относятся глюкокортикоиды (у человека — в основном кортизол), минералокортикоиды (у человека — альдостерон), половые гормоны (эстрогены, прогестерон и андрогены, в основном тестостерон) и кальцитриол.

3. **Амины**. К ним относятся тиреоидные гормоны и катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин).

Механизмы действия гормонов

Действие любого гормона обусловлено его взаимодействием с рецептором. Рецепторы делятся на два основных класса (рис. 7.1; табл. 7.1):

- внутриклеточные рецепторы;
- мембранные рецепторы.
- В случае **внутриклеточных рецепторов**:
 - гормон проникает в клетку;
 - в клетке гормон соединяется с рецептором, образуя **гормон-рецепторный комплекс**;
 - этот комплекс соединяется с ДНК, меняя транскрипцию генов и тем самым — синтез внутриклеточных **эффекторных белков** (то есть белков, непосредственно отвечающих за те или иные клеточные функции) — ферментов, ионных каналов и пр.
- **Мембранные рецепторы** делятся на ионотропные (сопряженные с ионными каналами, подробнее см. в гл. 2) и метаботропные (сопряженные с внутриклеточными ферментативными системами). Гормоны, в отличие от медиаторов, действуют только на метаботропные рецепторы. При этом:
 - гормон соединяется с рецептором на наружной поверхности мембраны;
 - рецептор активируется;
 - активация рецептора через **системы внутриклеточной передачи сигнала** приводит к активации (иногда — ингибированию) внутриклеточных эффекторных белков.

Таким образом, действие на внутриклеточные рецепторы приводит к синтезу новых эффекторных белков, а на мембранные — к изменению активности уже имеющихся белков.

Как видно из табл. 7.1, через внутриклеточные рецепторы действуют только жирорастворимые гормоны, способные про-

Таблица 7.2. Эндокринные железы и другие гормонсекретирующие органы

Железа (орган)	Гормоны	Железа (орган)	Гормоны
Эндокринные железы			
Гипоталамус	Либерины Гонадолиберин. Кортиколиберин. Соматолиберин. Тиролиберин Стадины Соматостатин. Дофамин (пролактостатин)	Надпочечники	Глюкокортикоиды. Минералокортикоид (альдостерон). Андрогены
Гипофиз		Мозговое вещество	Адреналин (в небольшом количестве — норадреналин)
Аденогипофиз	Тропные гормоны АКТГ. ЛГ. ФСГ. СТГ ^а . ТТГ Пролактин. МСГ	Половые железы	
Нейрогипофиз	АДГ (вазопрессин). Окситоцин	Яичники	Эстрогены. Прогестерон
Щитовидная железа	Тироксин, трийодтиронин. Кальцитонин	Яички	Тестостерон
Парашитовидные железы	ПТГ	Плацента	Хорионический гонадотропин. Эстрогены. Прогестерон
Поджелудочная железа	Инсулин. Глюкагон	Прочие органы	
		Печень	ИФР. Ангиотензиноген
		Почки	Ренин. Кальцитриол. Эритропоэтин
		Сердце	ПНГ
		ЖКТ ^б	Гастрин. Секретин. Холецистокинин

АДГ — антидиуретический гормон; АКТГ — адренкортикотропный гормон; ИФР — инсулиноподобные факторы роста; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МСГ — меланоцитостимулирующий гормон; ПНГ — предсердный натрийуретический гормон; ПТГ — паратиреоидный гормон; СТГ — соматотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

^а Обладает также прямым (эффektorным) действием.

^б Перечислены только некоторые важнейшие и наиболее изученные гормоны ЖКТ.

никнуть через клеточную мембрану, — стероидные и тиреоидные гормоны.

Эти представления несколько условны: активация многих мембранных рецепторов изменяет транскрипцию генов, а некоторые гормоны действуют одновременно на мембранные и внутриклеточные рецепторы.

Мембранные рецепторы

Как уже говорилось, мембранные метаболитные рецепторы связаны с системами внутриклеточной передачи сигнала. Первым звеном в этих системах служит акти-

вация (реже — ингибирование) внутриклеточного фермента. В зависимости от способа активации этого фермента мембранные метаболитные рецепторы подразделяются на три группы (рис. 7.1 и 7.2).

1. Рецепторы с собственной ферментативной активностью.

2. Рецепторы, сопряженные с ферментами.

3. Рецепторы, сопряженные с G-белками.

Все эти рецепторы представляют собой белковые комплексы, обладающие внеклеточным, трансмембранным и внутриклеточным участками (доменами). Собственно рецептор — участок связывания гор-

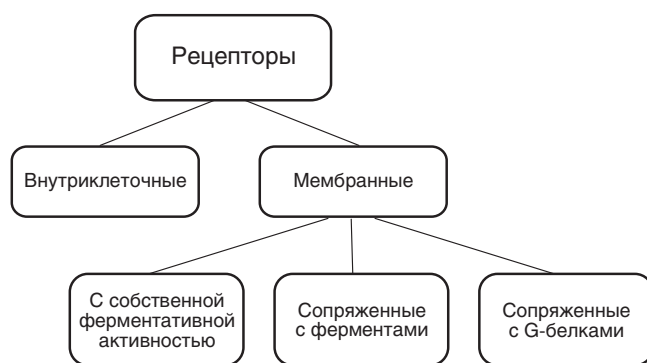
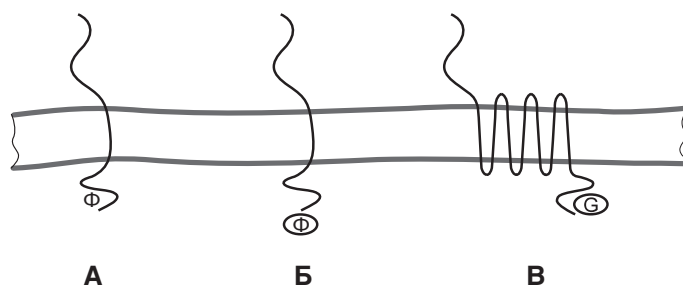


Рисунок 7.1. Классификация рецепторов, на которые действуют гормоны.

Рисунок 7.2. Мембранные рецепторы. **А.** Рецептор с собственной ферментативной активностью. **Б.** Рецептор, сопряженный с ферментом. **В.** Рецептор, сопряженный с G-белком. Ф — фермент; G — G-белок.



мона — расположен на внеклеточном домене.

Рецепторы с собственной ферментативной активностью

У этих рецепторов (рис. 7.2, А) внутриклеточный домен является ферментом. Соединение гормона с рецептором приводит к активации этого фермента. Пример — рецептор инсулина.

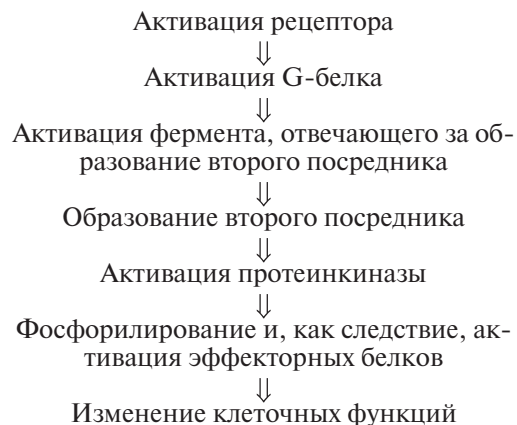
Рецепторы, сопряженные с ферментами

У этих рецепторов (рис. 7.2, Б) внутриклеточный домен сам по себе не обладает ферментативной активностью, но способен связываться с определенными ферментами. Соединение гормона с рецептором приводит к активации сопряженного с внутриклеточным доменом фермента. Пример — рецептор СТГ.

Рецепторы, сопряженные с G-белками

У этих рецепторов (рис. 7.2, В) внутриклеточные домены способны связывать так называемые G-белки. Соединение гормона с рецептором приводит к тому, что внутриклеточный домен активирует G-белок, после чего этот белок приобретает способность активировать (иногда — тормозить) как внутриклеточные эффекторные бел-

ки, так и ферменты внутриклеточной передачи сигнала. Эта передача осуществляется с помощью так называемых **вторых посредников** («вторичных мессенджеров») — небелковых регуляторных молекул. Общая схема внутриклеточной передачи сигнала с участием вторых посредников следующая.



Подавляющее большинство гормонов действуют именно через рецепторы, сопряженные с G-белками.

Существуют несколько типов G-белков и несколько систем вторых посредников.

Наиболее распространенные из этих систем — аденилатциклазная и фосфоинозитидная (рис. 7.3).

Аденилатциклазная система

В этой системе (рис. 7.3, А):

- соединение гормона с рецептором приводит к активации **G_s-белка** (от англ. stimulating — стимулирующий);
- G_s-белок активирует фермент **аденилатциклазу**;
- аденилатциклаза катализирует образование из **АТФ цАМФ** (циклического вторым посредником);
- цАМФ активирует **протеинкиназу А** (А — от АМФ);
- протеинкиназа А фосфорилирует и тем самым активирует различные **эффektorные белки**.

Соединение некоторых гормонов с рецептором приводит к активации **G_i-белка**

(от англ. inhibiting — ингибирующий), который, напротив, подавляет активацию аденилатциклазы.

Фосфоинозитидная система

В этой системе (рис. 7.3, Б):

- соединение гормона с рецептором приводит к активации **G_q-белка**;
- G_q-белок активирует фермент **фосфолипазу С**;
- фосфолипаза С катализирует распад мембранного фосфоинозиотида (фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата) до **диацилглицерола** и **инозитолтрифосфата**;
- инозитолтрифосфат вызывает выброс Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума;
- Ca²⁺, соединяясь с внутриклеточным белком **кальмодулином**, активирует **Са-кальмодулинзависимые протеинкиназы**;

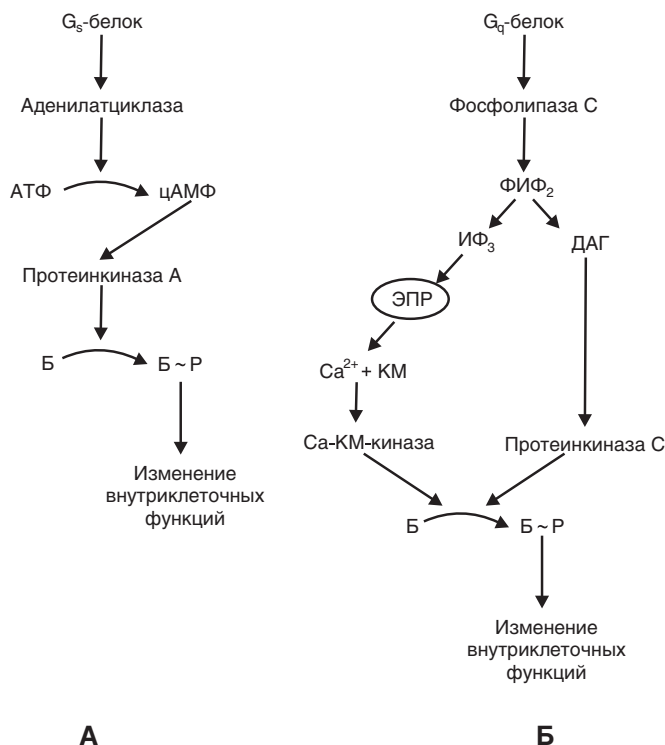


Рисунок 7.3. Системы вторых посредников. **А.** Аденилатциклазная система. **Б.** Фосфоинозитидная система. Б — эффекторный белок; Б~Р — фосфорилированный эффекторный белок; ДАГ — диацилглицерол; ИФ₃ — инозитолтрифосфат; КМ — кальмодулин; Ф — фермент; ФИФ₂ — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; ЭПР — эндоплазматический ретикулум; Са-КМ-киназа — Са-кальмодулинзависимая протеинкиназа.

- диацилглицерол активирует **протеинкиназу С**;
- оба эти типа протеинкиназ фосфорилируют и тем самым активируют различные эффекторные белки.

Таким образом, вторыми посредниками в фосфоинозитидной системе служат диацилглицерол и Ca^{2+} .

Синтез, хранение и высвобождение гормонов

Пептидные гормоны синтезируются в виде неактивных предшественников — **прогормонов**, которые превращаются в активную форму в эндокринных железах (например, инсулин) или в крови (например, ангиотензин II).

Синтезированные гормоны и прогормоны хранятся в эндокринных клетках в составе **секреторных гранул**, высвобождаясь из них под действием стимулирующих факторов. Это создает некоторый, обычно небольшой резерв гормонов, из которого они могут при необходимости быстро мобилизоваться. Исключение составляют жирорастворимые гормоны:

- резерва стероидных гормонов в эндокринных клетках нет: сразу после образования эти гормоны диффундируют через клеточную мембрану в кровь;
- резерв тиреоидных гормонов, напротив, очень велик, так как они хранятся в клетках щитовидной железы в составе белка тиреоглобулина (см. ниже, разд. «Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система»).

Под действием стимулирующего фактора гормоны высвобождаются из секреторных гранул путем экзоцитоза. В случае стероидных гормонов картина иная: стимулирующие факторы повышают синтез этих гормонов, и образующиеся гормоны, будучи жирорастворимыми, сразу выделяются путем простой диффузии через клеточную мембрану эндокринной клетки.

Транспорт гормонов

Гормоны могут переноситься кровью в свободном и в связанном с белками виде:

- пептидные гормоны и катехоламины

переносятся в основном в свободном виде;

- жирорастворимые гормоны — стероидные и тиреоидные — переносятся в основном в связанном с белками виде.

При этом на клетки-мишени может действовать только свободный гормон.

Отсюда следуют важные особенности стероидных и тиреоидных гормонов:

- их эффективная (фактически действующая) концентрация гораздо ниже общей концентрации в крови, так как мала доля свободного гормона;
- эта эффективная концентрация, а следовательно, и действие гормона зависит от содержания белка-переносчика;
- для этих гормонов существует значительное депо в крови (связанные с белком гормоны), из которого они постепенно высвобождаются;
- они сохраняются в крови гораздо дольше (см. ниже, разд. «Элиминация гормонов»).

Элиминация гормонов

Существуют два способа элиминации (удаления из крови) любых веществ.

- Выведение в неизмененном виде:
 - с мочой;
 - с желчью;
 - с выдыхаемым воздухом (для газообразных веществ);
 - с калом, потом, молоком и пр. (незначительные количества).
- Метаболизм (превращение в неактивные метаболиты):
 - в печени;
 - в крови;
 - в других тканях.

Многие неактивные метаболиты в дальнейшем также выводятся с мочой, желчью или выдыхаемым воздухом.

В случае гормонов:

- выведение в неизмененном виде незначительно;
- пептидные гормоны преимущественно расщепляются протеазами в крови и клетках-мишенях;
- стероидные гормоны и амины превращаются в неактивные метаболиты в клетках-мишенях и в печени и далее выводятся с мочой или желчью.

Важнейшим количественным показателем скорости элиминации служит **период полужизни** $T_{1/2}$ — время, за которое концентрация в крови падает в 2 раза:

- для гормонов, не связанных в крови с белками (см. выше, разд. «Транспорт гормонов»), — то есть для большинства гормонов — $T_{1/2}$ составляет минуты;
- для гормонов, связанных с белками, — стероидных и тиреоидных гормонов — $T_{1/2}$ существенно выше.

Регуляция выработки гормонов

Регуляция выработки гормонов может затрагивать:

- количество клеток, секретирующих гормон;
- интенсивность синтеза гормона;
- высвобождение гормона из секреторных гранул.

Основные механизмы регуляции для разных гормонов различаются в зависимости от функции этих гормонов. Эти различия касаются прежде всего типа и роли отрицательной обратной связи в регуляции выработки гормона.

Гормоны, отвечающие за поддержание постоянства констант внутренней среды

В регуляции выработки таких гормонов главную роль играет отрицательная обратная связь, направленная на поддержание постоянства соответствующей константы внутренней среды. Пример: инсулин снижает уровень глюкозы в крови, а главным стимулятором его выработки служит повышение этого уровня. Таким образом, в ответ на возрастание уровня глюкозы в крови увеличивается выработка инсулина, что приводит к снижению уровня глюкозы. Итак, выработка таких гормонов регулируется прежде всего уровнем поддерживаемой константы (глюкозы, осмотического давления, калия, кальция) в крови.

Гормоны, отвечающие за долговременные состояния организма в целом

Концентрации этих гормонов в крови не должны претерпевать быстрых колебаний, так как они управляют длительными, относительно постоянными процессами (например, ростом и развитием). Поэтому у

регуляции их выработки также участвует отрицательная обратная связь, но направленная на поддержание относительного постоянства концентрации гормона в крови; повышение этой концентрации подавляет выработку гормона, и наоборот.

С другой стороны, средние уровни этих гормонов должны меняться в соответствии с состоянием организма (например, возрастом, уровнем стресса и пр.). В связи с этим выработка данных гормонов регулируется не только обратной связью, но и прямыми влияниями.

Гормоны, отвечающие за кратковременные реакции организма в целом или отдельных органов и систем

В регуляции выработки этих гормонов обратные связи играют незначительную роль, основное значение имеют прямые регуляторные влияния — рефлекторные или центральные (выброс адреналина при остром стрессе, выброс окситоцина при раздражении половых путей или сосков и пр.).

Методы исследования эндокринной системы

Среди этих методов можно выделить две основные группы (рис. 7.4).

1. Методы оценки уровня гормонов.
2. Методы воздействия на выработку гормонов.

- Методы оценки уровня гормонов могут быть прямыми и косвенными:
 - прямые методы — это определение концентрации гормона
 - ◊ в крови;
 - ◊ в моче (самого гормона или его метаболитов).
 - косвенные методы — это оценка эффекта гормона (например, по содержанию в крови глюкозы можно судить об активности инсулина; по осмотичности крови — об активности АДГ и пр.).
- Методы воздействия на выработку гормонов подразделяются на **стимуляционные** и **супрессивные пробы**:
 - стимуляционные пробы основаны на применении воздействий, стимулирующих выработку гормона. Они позволяют оценить состояние как периферических эндокринных желез (на-

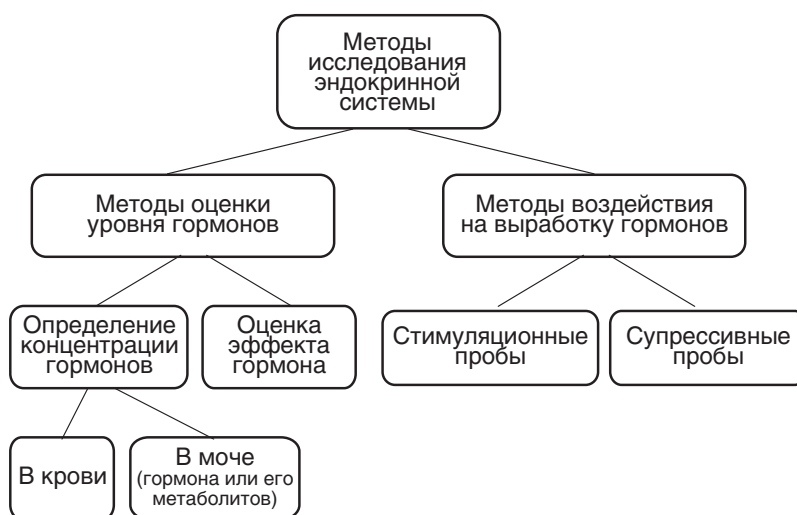


Рисунок 7.4. Методы исследования эндокринной системы.

Гипоталамо-гипофизарная система

пример, введение АКТГ с последующим определением уровня кортизола позволяет оценить состояние надпочечников), так и систем их регуляции (например, подавление с помощью фармакологических средств синтеза глюкокортикоидов с последующим определением уровня АКТГ позволяет оценить состояние отрицательной обратной связи — в норме глюкокортикоиды тормозят выработку АКТГ, следовательно, снижение их содержания должно привести к повышению уровня АКТГ);

- супрессивные пробы основаны на применении воздействий, подавляющих выработку гормона. Они применяются в основном для оценки регуляции с помощью отрицательной обратной связи (например, введение глюкокортикоидов в норме должно привести к снижению уровня АКТГ).

Далее мы подробно рассмотрим гипоталамо-гипофизарную систему и регулируемые ею гормоны — за исключением половых гормонов и пролактина, которые разбираются в гл. 8. Остальные гормоны рассматриваются в главах, посвященных отдельным системам (табл. 7.1).

Гипоталамус связан как с аденогипофизом (передней долей гипофиза), так и с нейрогипофизом (задней долей гипофиза). Однако системы гипоталамус—нейрогипофиз и гипоталамус—аденогипофиз существенно различаются. Система гипоталамус—нейрогипофиз отвечает за выделение двух гормонов — АДГ и окситоцина, выполняющих довольно ограниченные функции. Система же гипоталамус—аденогипофиз управляет множеством других эндокринных желез, гормоны которых отвечают за долговременные состояния организма в целом. Таким образом, система гипоталамус—аденогипофиз является центральным регулятором эндокринных функций, и поэтому именно ее обычно подразумевают, когда говорят о гипоталамо-гипофизарной системе.

Система гипоталамус—нейрогипофиз

В гипоталамусе располагаются тела нейронов, аксоны которых спускаются в нейрогипофиз (рис. 7.5). В телах этих нейронов синтезируются два гормона — АДГ (антидиуретический гормон, вазопрессин) и

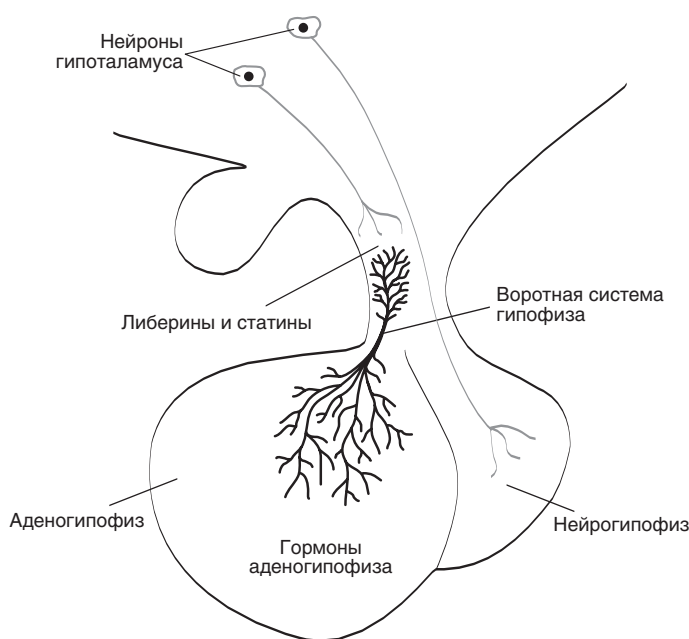


Рисунок 7.5. Гипоталамо-гипофизарная система.

окситоцин, которые по аксонам поступают в нейрогипофиз и хранятся в нем (в окончаниях аксонов), высвобождаются под действием соответствующих стимулов. Подробнее об АДГ см. в гл. 14 и 15, а об окситоцине — в гл. 8.

стью **нейрогормонов** — **либеринов и статинов**. Либерины стимулируют секрецию гормонов аденогипофиза, статины — подавляют.

Либерины и статины секретируются нейронами гипоталамуса в **воротную систему гипофиза** — сосуды, идущие из гипоталамуса в аденогипофиз через ножку гипофиза (рис. 7.5).

Система гипоталамус—аденогипофиз

Структурно-функциональная организация

Аденогипофиз выделяет **тропные гормоны**, действующие на периферические эндокринные железы (рис. 7.6). Под влиянием тропных гормонов из периферических желез высвобождаются **эффektorные** (то есть непосредственно действующие на органы и ткани) гормоны. Исключение составляют гормоны аденогипофиза пролактин, действующий непосредственно на молочные железы, и МСГ, действующий непосредственно на пигментные клетки. Кроме того, СТГ, ФСГ и ЛГ обладают не только непрямым (тропным), но и прямым (эффektorным) влиянием.

Гипоталамус регулирует высвобождение тропных гормонов аденогипофиза с помо-

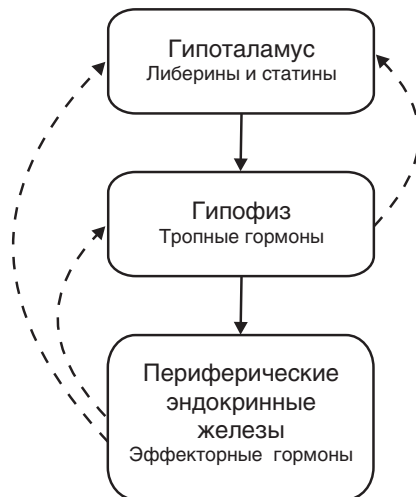


Рисунок 7.6. Система гипоталамус—аденогипофиз. Сплошные линии — прямые связи, пунктирные линии — обратные связи.

Таблица 7.3. Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы

Гипоталамус	Аденогипофиз	Эффекторные железы (гормоны)
Соматолиберин	СТГ	Печень, другие ткани (ИФР)
Соматостатин		
Кортиколиберин	АКТГ	Корковое вещество надпочечников (глюкокортикоиды)
	МСГ	—
Тиролиберин	ТТГ	Щитовидная железа (тироксин, трийодтиронин)
Гонадолиберин	ЛГ ФСГ	Половые железы (эстрогены, прогестерон, тестостерон)
Дофамин (пролактостатин)	Пролактин	—

АКТГ — адrenокортикотропный гормон; ИФР — инсулиноподобные факторы роста; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МСГ — меланоцитостимулирующий гормон; СТГ — соматотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Регуляция секреции гормонов аденогипофиза

Секреция гормонов аденогипофиза регулируется как прямыми влияниями, так и отрицательными обратными связями.

- Прямые влияния осуществляются через регуляцию выработки либеринов и статинов.
- Отрицательные обратные связи могут действовать на всех уровнях гипоталамо-гипофизарной системы (рис. 7.6):
 - гормоны аденогипофиза могут влиять на выработку либеринов и статинов;
 - эффекторные гормоны могут влиять на выработку гормонов аденогипофиза;
 - эффекторные гормоны могут влиять на выработку либеринов и статинов.

Исключение составляют пролактин и МСГ, в регуляции секреции которых отрицательные обратные связи не участвуют.

Существуют 7 основных гормонов аденогипофиза¹, их выработка регулируется четырьмя либеридами и двумя статинами (табл. 7.3).

¹ Кроме того, в гипофизе вырабатываются β - и γ -липотропин, а МСГ существует в двух формах — α -МСГ и β -МСГ; итого — 10 гормонов. Однако липотропины и β -МСГ не играют такой важной роли, как 7 основных гормонов, и мы их здесь не рассматриваем.

Функции гормонов гипоталамо-гипофизарной системы

В гипоталамо-гипофизарной системе можно выделить несколько отдельных гормональных систем (табл. 7.1 и 7.3).

1. **Система СТГ:** соматолиберин и соматостатин, СТГ и ИФР.

2. **Система пролактина:** пролактин и дофамин.

3. **Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система:** тиролиберин, ТТГ и тиреоидные гормоны.

4. **Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система:** гонадолиберин, ЛГ и ФСГ, эстрогены, прогестерон и тестостерон.

5. **Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система:** кортиколиберин, АКТГ и МСГ, глюкокортикоиды.

Как уже говорилось, гормоны гипоталамо-гипофизарной системы отвечают за долговременные состояния организма в целом:

- рост, развитие и интенсивность процессов обмена (система СТГ и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система);
- беременность и лактацию (гипоталамо-гипофизарно-гонадная система и пролактин);
- долговременный стресс и готовность к стрессу (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система).

Здесь мы подробно рассмотрим систему СТГ, гипоталамо-гипофизарно-тиреоид-

ную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система и пролактин разбираются в гл. 8.

СТГ (гормон роста)

Основные функции и эффекты

Основные функции СТГ следующие:

- у детей СТГ является главным стимулятором роста, а у взрослых, по окончании процессов роста, он становится стимулятором регенерации. При этом в качестве источников энергии для стимулированных СТГ процессов роста и регенерации используются липиды;
- кроме того, поскольку СТГ переводит катаболизм на распад липидов и тем самым сберегает глюкозу, он участвует в регуляции уровня глюкозы в крови.

Отсюда вытекают и основные эффекты СТГ:

- ускорение пролиферации клеток (в частности, хрящевой и костной ткани);
- усиление синтеза белка;
- усиление липолиза;
- подавление захвата и использования глюкозы.

О влиянии СТГ на обмен липидов и углеводов подробнее см. в гл. 11.

Механизмы действия

СТГ является одновременно эффекторным и тропным гормоном, то есть оказывает прямое (непосредственно на клетки-мишени) и не прямое (через выделение других эффекторных гормонов) действие.

Прямое действие

Прямым действием обусловлены влияния на обмен липидов и углеводов, то есть усиление липолиза и подавление захвата и использования глюкозы.

Непрямое действие

Непрямым действием обусловлено ускорение пролиферации клеток и усиление синтеза белка. Непрямое действие опосредовано тем, что под влиянием СТГ выделяются **инсулиноподобные факторы роста**

(ИФР), ранее называемые соматомединами. Из них основное значение имеет **ИФР I**. Именно ИФР являются непосредственными стимуляторами клеточной пролиферации и синтеза белка. ИФР секретируются в печени и во многих других тканях, в частности хрящевой и костной. Главным источником ИФР крови является печень. ИФР, выделяющиеся в других тканях, оказывают паракринное действие.

Регуляция

Схема регуляторных влияний в системе СТГ приведена на рис. 7.7.

Прямые влияния

Физиологические факторы, влияющие на выработку СТГ, вытекают из его основных функций.

- Поскольку СТГ — стимулятор роста и регенерации, его секреция:
 - максимальна во время бурного роста, то есть **пубертатного периода**;
 - повышается при **травмах, стрессе, физической нагрузке** и других состояниях, при которых необходим усиленный рост структур;
 - повышается при **приеме белковой пищи**, то есть при наличии основного субстрата для роста структур;
 - повышается во время **глубокого сна**, когда потребности в энергозатратах минимальны и обмен может переходить преимущественно на пластический анаболизм (гл. 11).
- Поскольку СТГ участвует в регуляции уровня глюкозы в крови, вызывая повышение этого уровня (гл. 11), его секреция:

- повышается при **гипогликемии**.

Все физиологические факторы влияют на выработку СТГ через действие соматолиберина и соматостатина:

- соматолиберин стимулирует секрецию СТГ;
- соматостатин подавляет секрецию СТГ.

Отрицательные обратные связи

Эти связи действуют между всеми уровнями системы СТГ:

- ИФР действуют на гипофиз, непосредственно подавляя выработку СТГ;

- ИФР действуют на гипоталамус, подавляя выработку соматолиберина и усиливая — соматостатина;
- СТГ действует на гипоталамус, подавляя выработку соматолиберина и усиливая — соматостатина.

Дефицит и избыток

- Дефицит СТГ, возникший в детском возрасте, проявляется **низкорослостью** вплоть до карликовости.
- Избыток СТГ:
 - возникший в детском возрасте, проявляется **гигантизмом**;
 - возникший в зрелом возрасте, проявляется **акромегалией** (разрастанием

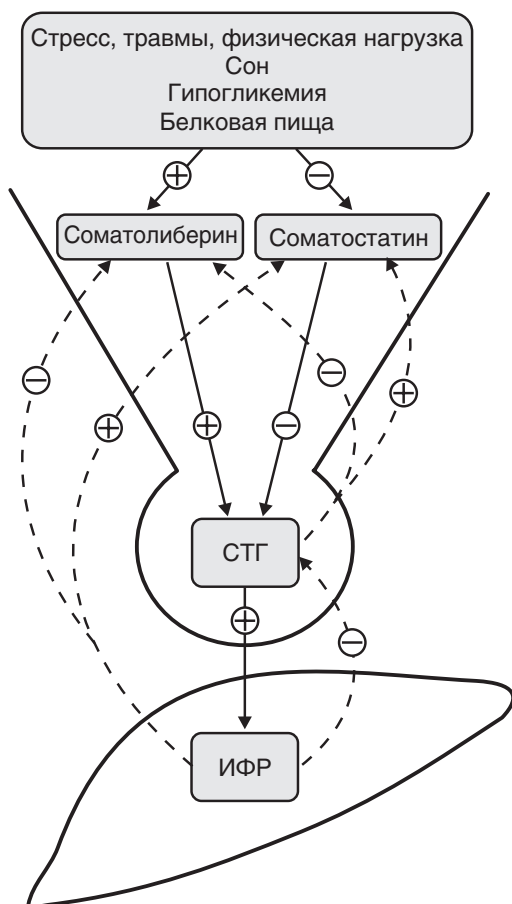


Рисунок 7.7. Система СТГ. Пунктирные линии — обратные связи. (+) — стимулирующие влияния, (-) — тормозные влияния.

костей и мягких тканей, в частности кистей, стоп, языка и нижней челюсти).

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система

Основные функции и эффекты

Основная функция тиреоидных гормонов — **тироксина (тетрайдтиронина) и трийодтиронина** — общая стимуляция метаболизма: они усиливают огромное количество процессов и анаболизма, и катаболизма практически во всех клетках. В связи с этим:

- у детей тиреоидные гормоны необходимы для роста и развития (в частности, ЦНС);
- у взрослых тиреоидные гормоны поддерживают общую интенсивность обменных процессов, в частности в соответствии с температурой окружающей среды, тем самым участвуя в длительной холодной акклиматизации.

Основной механизм действия тиреоидных гормонов — повышение экспрессии множества генов, а следовательно, и синтеза белков. Поэтому физиологические эффекты этих гормонов разнообразны, но все они отражают общую стимуляцию метаболизма:

- обеспечение нормального роста и развития у детей;
- повышение интенсивности обмена (основной обмен под действием этих гормонов может возрастать в 2 раза; гл. 11), а следовательно, и теплопродукции, что и обеспечивает холодную акклиматизацию;
- ускорение обмена липидов и углеводов;
- стимуляция деятельности сердца, дыхания, моторики ЖКТ;
- стимуляция ЦНС.

Механизмы действия

Тиреоидные гормоны действуют на внутриклеточные рецепторы, повышая экспрессию генов (см. выше, разд. «Общая эндокринология»).

Синтез, хранение, транспорт и элиминация

Ткань щитовидной железы образована железистыми пузырьками — **фолликулами**, заполненными **коллоидом**. Главным компонентом коллоида является белок **тиреоглобулин**, богатый аминокислотой **тирозином**.

Образование тиреоидных гормонов происходит в 4 этапа.

1. Захват йода (I^-) щитовидной железой.
2. Окисление I^- до атомарного йода (I^0).
3. Йодирование остатков тирозина в тиреоглобулине.
4. Гидролиз тиреоглобулина с высвобождением тироксина (тетрайодтиронина) и трийодтиронина (тиронины представляя собой димеры из двух тирозинов).

В результате тиреоидные гормоны хранятся в коллоиде в виде **йодированного тиреоглобулина**, благодаря чему их резервы гораздо больше, чем любых других гормонов.

Особенности транспорта и элиминации тиреоидных гормонов следующие:

- большая часть тиреоидных гормонов в крови приходится на долю тироксина;
- тиреоидные гормоны переносятся кровью в соединении с **тироксинсвязывающим глобулином**;
- элиминация тиреоидных гормонов происходит преимущественно путем печеночного метаболизма с последующим выведением с желчью;
- в связи с медленным высвобождением тиреоидных гормонов из соединения с тироксинсвязывающим глобулином их период полужизни ($T_{1/2}$) больше, чем у любых других гормонов, и достигает нескольких суток.

Регуляция

Схема регуляторных влияний в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе приведена на рис. 7.8.

Прямые влияния

Выработка тиреоидных гормонов относительно постоянна. Главным фактором, повышающим эту выработку, является **длительное охлаждение**; благодаря этому тиреоидные гормоны обеспечивают холодо-

вую акклиматизацию. Охлаждение и некоторые другие факторы, например эмоциональное возбуждение, влияют на выработку тиреоидных гормонов, повышая секрецию тиролиберина и, как следствие, ТТГ.

Отрицательные обратные связи

Тиреоидные гормоны действуют на гипофиз, подавляя выработку ТТГ.

Дефицит и избыток

- Дефицит тиреоидных гормонов (гипотиреоз):
 - возникший в раннем детском возраст-

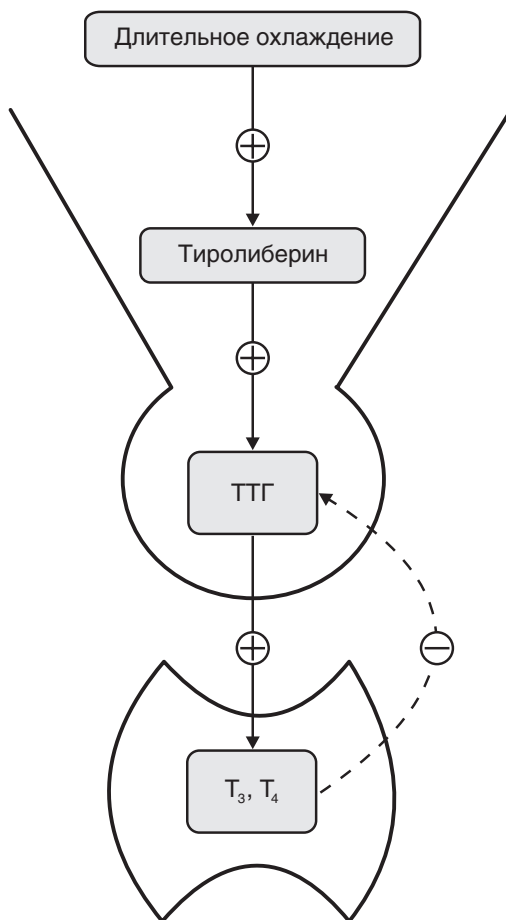


Рисунок 7.8. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Пунктирные линии — обратные связи. T_3 — трийодтиронин; T_4 — тироксин. (+) — стимулирующие влияния; (–) — тормозные влияния.

- те, проявляется **кретинизмом**, главным проявлением которого является задержка физического и психического развития;
- возникший у взрослых, проявляется признаками **сниженного метаболизма** — утомляемостью, заторможенностью, уменьшением основного обмена, непереносимостью холода, сниженной частотой сердечных сокращений и пр.
 - Избыток тиреоидных гормонов (гипертиреоз, тиреотоксикоз):
 - проявляется признаками **повышенного метаболизма** — возбудимостью, увеличением основного обмена, непереносимостью жары, повышенной частотой сердечных сокращений и пр.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

Строение и гормоны надпочечников

Надпочечники состоят из мозгового и коркового вещества.

- Мозговое вещество вырабатывает **адреналин** и в меньшей степени **норадреналин**.
- Корковое вещество вырабатывает три вида **стероидных гормонов**:
 - **глюкокортикоиды** (основной глюкокортикоид — кортизол; выработка других глюкокортикоидов незначительна);
 - **минералокортикоид** альдостерон;
 - **андрогены** (в небольшом количестве).

Под контролем гипоталамо-гипофизарной системы находится в основном выработка глюкокортикоидов.

Основные функции и эффекты

- Основная функция глюкокортикоидов:
- обеспечение **устойчивости к стрессу**, включая травмы, инфекции, голодание и пр. С этим тесно связаны и другие две функции глюкокортикоидов:
 - **противовоспалительное действие** (при травмах и инфекциях неконтролируемое воспаление может привести к патологическим последствиям);
 - **стимуляция глюконеогенеза**, обеспечивающего организм глюкозой в условиях длительного голодания.

Отсюда следуют основные эффекты глюкокортикоидов:

- поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы, в частности артериального давления в условиях стресса;
- подавление воспаления на многих его этапах;
- стимуляция глюконеогенеза в печени;
- стимуляция липолиза (для обеспечения глюконеогенеза из липидов и для использования липидов как энергетических субстратов, а следовательно, экономии глюкозы);
- стимуляция распада белков (для обеспечения глюконеогенеза из аминокислот).

Подробнее о метаболических эффектах глюкокортикоидов см. гл. 11.

Механизмы действия

Глюкокортикоиды действуют через внутриклеточные рецепторы, повышая экспрессию генов (см. выше, разд. «Общая эндокринология»).

Синтез, хранение, транспорт и элиминация

Глюкокортикоиды, как и остальные стероидные гормоны:

- синтезируются из холестерина;
- в клетках не депонируются, а синтезируются и сразу высвобождаются под действием стимулирующего фактора — АКТГ;
- переносятся кровью в основном в соединении с белками;
- элиминируются путем печеночного метаболизма с последующей экскрецией с мочой.

Регуляция

Схема регуляторных влияний в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе приведена на рис. 7.9.

Прямые влияния

Главные факторы, стимулирующие выработку глюкокортикоидов, — это:

- **стресс**;
- **суточный ритм** (секреция глюкокор-

тикоидов повышена утром; тем самым организм подготавливается к стрессам, которые он может испытывать в течение дня);

– **гипогликемия.**

Все эти факторы влияют на выработку глюкокортикоидов, повышая секрецию кортиколиберина и, как следствие, АКТГ (адренокортикотропного гормона).

Отрицательные обратные связи

Эти связи действуют между двумя уровнями гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы:

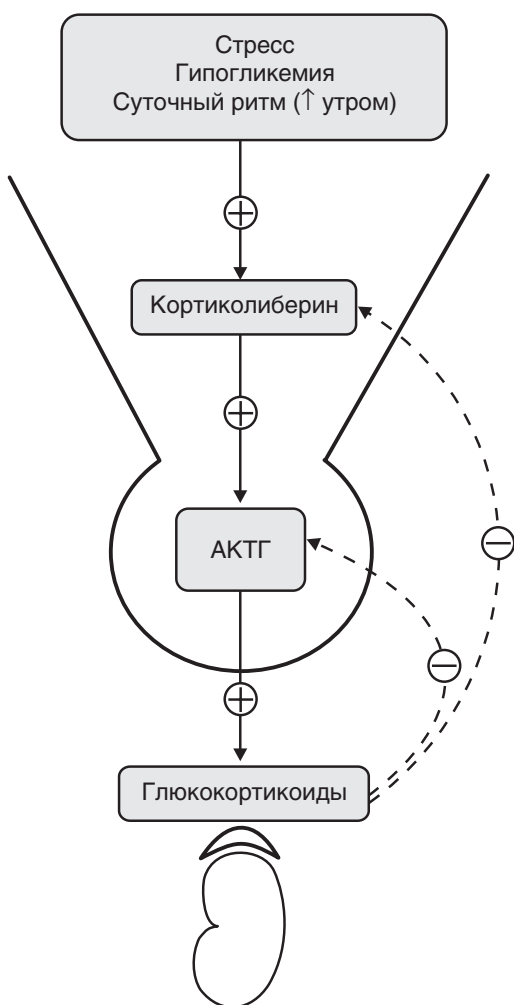


Рисунок 7.9. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Пунктирные линии — обратные связи. (+) — стимулирующие влияния; (-) — тормозные влияния.

- глюкокортикоиды действуют на гипофиз, подавляя выработку АКТГ;
- глюкокортикоиды действуют на гипоталамус, подавляя выработку кортиколиберина.

МСГ

Под действием МСГ (меланоцитостимулирующего гормона) усиливается выработка **меланина** в меланоцитах, что приводит к повышению пигментации кожи.

МСГ образуется из того же предшественника (проопиомеланокортина), что и АКТГ, поэтому выработка этих двух гормонов происходит параллельно, а стимулятором для выработки МСГ служит кортиколиберин.

Дефицит и избыток

- Дефицит глюкокортикоидов проявляется признаками **сниженной переносимости стресса** (общей слабостью, утомляемостью, артериальной гипотонией с угрозой резкого падения артериального давления при стрессорных воздействиях, тяжелым течением инфекций) и **метаболических нарушений** (похуданием, потерей аппетита и тошнотой, иногда гипогликемией). В случае если дефицит глюкокортикоидов первичный (то есть обусловлен поражением надпочечников, а не гипофиза или гипоталамуса), к перечисленным признакам добавляется **гиперпигментация**: устраняются тормозящие влияния глюкокортикоидов на секрецию кортиколиберина и АКТГ (отрицательные обратные связи), повышается выработка АКТГ и вместе с ним — МСГ.
- Избыток глюкокортикоидов проявляется признаками **повышенного распада белка**, особенно мышечной и соединительной ткани (атрофией мышц, остеопорозом, багровыми полосами на коже из-за ее растяжения, склонностью к кровоподтекам), **усиленного глюконеогенеза** вплоть до постоянной гипергликемии, **артериальной гипертонией**.