

Список сокращений .....	7
Предисловие редактора перевода .....	9
Предисловие .....	11
Введение. Проблемное обучение .....	13
<b>Глава 1. Введение в эндокринологию .....</b>	<b>15</b>
Функции гормонов .....	15
Химическое строение гормонов .....	18
Синтез, хранение и секреция гормонов .....	19
Транспорт гормонов .....	20
Механизм действия .....	21
Гормональные биоритмы .....	22
Эндокринная патология .....	23
Клиническая оценка эндокринных расстройств .....	24
Лечение эндокринных расстройств .....	25
<b>Глава 2. Нейроэндокринология и передняя доля гипофиза .....</b>	<b>28</b>
Гипоталамус .....	28
Передняя доля гипофиза .....	31
Гормоны, влияющие на функцию щитовидной железы: гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система .....	32
Гормоны, влияющие на функцию коры надпочечников: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система .....	34
Гормон роста и регулирующие его гормоны .....	36
Пролактин .....	37
Гонадотропины и регулирующие их гормоны .....	38
Нарушения функции гипоталамуса и передней доли гипофиза .....	40
Клинические методы исследования функции и анатомии гипоталамуса и гипофиза .....	40
<b>Глава 3. Задняя доля гипофиза .....</b>	<b>62</b>
Анатомия .....	62
Гормоны задней доли гипофиза .....	62
Клинические методы исследования функции и анатомии задней доли гипофиза .....	67
<b>Глава 4. Щитовидная железа .....</b>	<b>79</b>
Анатомия .....	79
Химическое строение гормонов щитовидной железы .....	80
Регуляция функции щитовидной железы .....	83
Нарушения функции щитовидной железы .....	84
Клинические методы исследования функции и анатомии щитовидной железы .....	85
<b>Глава 5. Кора надпочечников .....</b>	<b>108</b>
Анатомия .....	108
Химическое строение .....	109
Кортизол .....	112
Регуляция секреции кортизола .....	113
Альдостерон .....	115
Андрогены надпочечников .....	118

Обзор нарушений функции коры надпочечников .....	118
Клинические методы исследования функции и анатомического строения коры надпочечников .....	119
<b>Глава 6. Регуляция обмена кальция .....</b>	<b>145</b>
Паратиреоидный гормон .....	146
Витамин D .....	147
Кальцитонин .....	149
Всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте .....	149
Экскреция кальция почками .....	150
Кость .....	150
Метаболизм фосфата .....	150
Нарушения обмена кальция и фосфата .....	151
Клинические методы исследования обмена кальция .....	151
<b>Глава 7. Регуляция обмена глюкозы и эндокринная функция поджелудочной железы .....</b>	<b>175</b>
Анатомия .....	176
Химическое строение .....	176
Регуляция метаболизма глюкозы .....	177
Нарушение метаболизма глюкозы .....	180
Физиологические основы клинических тестов оценки метаболизма глюкозы .....	182
<b>Глава 8. Метаболизм липидов .....</b>	<b>213</b>
Анатомия и биохимия .....	213
Нарушения метаболизма липидов .....	216
Физиологическая основа используемых в клинике исследований метаболизма липидов .....	217
<b>Глава 9. Репродуктивная функция у мужчин и женщин .....</b>	<b>225</b>
Анатомия .....	225
Гормоны репродуктивной оси .....	231
Анатомия и физиология сексуального развития .....	234
Функция гонадной оси у взрослых .....	238
Обзор патологии .....	245
Физиологическая основа используемых в клинике тестов репродуктивной функции .....	246
<b>Глава 10. Эндокринные механизмы регуляции артериального давления .....</b>	<b>275</b>
Кора надпочечников .....	276
Мозговое вещество надпочечников .....	278
Нарушения функции мозгового вещества надпочечников .....	280
Физиологические основы клинических тестов для оценки эндокринных аспектов нарушений артериального давления .....	281
<b>Глава 11. Комплексная эндокринология .....</b>	<b>295</b>
Полигландулярные синдромы и эндокринные аспекты различных клинических состояний .....	295
Таблица нормальных значений .....	319
Указатель клинических примеров .....	324
Предметный указатель .....	329

## Задняя доля гипофиза

Нейроны, окончания которых образуют заднюю долю гипофиза, формируют самый главный нейроэндокринный орган. Эти клетки являются частью центральной нервной системы и обладают также функцией гормонсекретирующих желез. Именно понимание того, что нервная и эндокринная функции сочетаются, привело к формированию понятия нейроэндокринологии.

Задняя доля гипофиза, или нейрогипофиз,— только одна из частей нейросекреторного органа. В ней хранятся и высвобождаются полипептидные гормоны — вазопрессин (также называемый антидиуретическим гормоном [АДГ]) и окситоцин. Название *вазопрессин* связано с тем, что эта молекула обладает мощным вазоконстрикторным действием. Кроме того, она же открывает каналы для воды в собирательных трубках почки, что приводит к реабсорбции воды и образованию концентрированной мочи — отсюда еще одно название: антидиуретический гормон. Секретируемый в ответ на повышение осмоляльности или уменьшение эффективного объема крови, вазопрессин обеспечивает реабсорбцию воды почкой. Такое сохранение воды в организме позволяет поддерживать нормальные величины осмоляльности и эффективного объема крови. Окситоцин, второй гормон задней доли гипофиза, стимулирует сокращение матки и задействован в процессе родоразрешения.

### Анатомия

Тела нейронов задней доли гипофиза расположены в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Гипофизарная ножка состоит из пучка аксонов (нейрогипофизарный тракт), которые соединяют тела клеток, расположенные в гипоталамусе, с их нервными окончаниями в задней части турецкого седла (рис. 3-1). В эмбриогенезе нейрогипофиз развивается как выпячивание дна третьего желудочка мозга, спускающееся к месту своего расположения в гипофизарной ямке. Нижняя гипофизарная артерия, ветвь внутренней сонной артерии, обеспечивает обильное кровоснабжение. Венозный отток осуществляется через кавернозный синус.

### Гормоны задней доли гипофиза

#### Химическое строение

##### Вазопрессин и окситоцин

Оба гормона задней доли гипофиза — вазопрессин (АДГ) и окситоцин — являются октапептидами, структура которых включает кольцо, состоящее из пяти аминокислот и боковую цепь из трех аминокислот. Эти молекулы отличаются друг

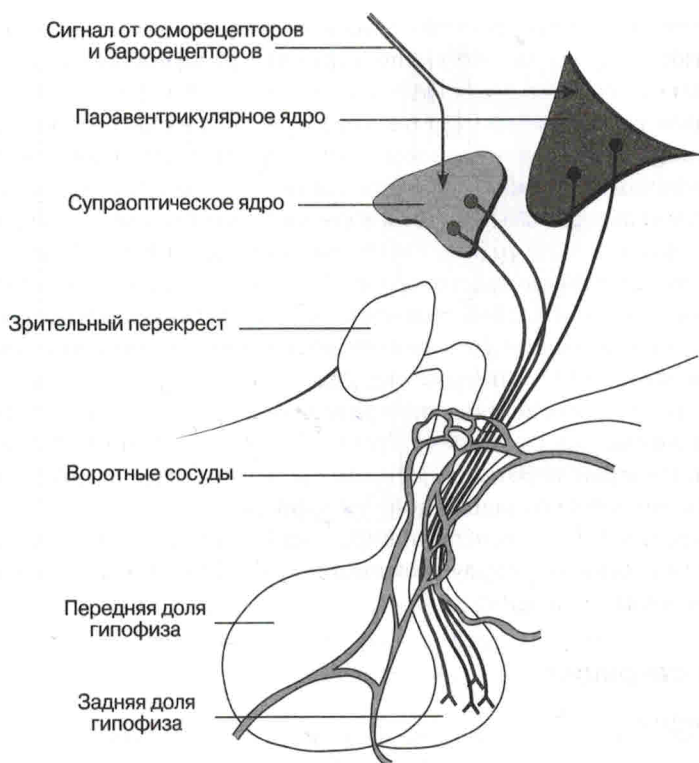


Рис. 3-1. Анатомия задней доли гипофиза и гипоталамуса — вид сбоку. Задняя доля гипофиза состоит в основном из аксонов и нервных окончаний нейронов, тела которых расположены в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса

от друга только двумя аминокислотными остатками (рис. 3-2). И АДГ, и окситоцин синтезируются как большие молекулы прогормона в разных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. После завершения процесса синтеза каждый прогормон упаковывается во внутриклеточные гранулы,



Рис. 3-2. Молекулы вазопрессина (АДГ) и окситоцина

которые спускаются из гипоталамических ядер по аксонам со скоростью около 1–3 мм/ч. В этих гранулах молекулы прогормонов расщепляются ферментами до активных молекул гормонов и белков, называемых нейрофизинами. В состав молекулы-предшественника (прогормона) вазопрессина входит также гликопептид.

Связи между АДГ и окситоцином и их соответствующими нейрофизинами высокоспецифичны, но слабы. Деполяризация нейрона приводит к высвобождению посредством экзоцитоза активных гормонов вместе со всем содержимым гранул. Посредством слияния гранул с клеточной мембраной аксона их содержимое попадает во внеклеточное пространство. Молярное соотношение нейрофизина и АДГ в гипоталамусе и задней доле гипофиза 1 : 1, но в кровотоке содержание нейрофизина гораздо выше, что, вероятно, обусловлено очень коротким периодом полусуществования АДГ. Секреция АДГ происходит не постоянно, а в виде выбросов — “спуртов” — в ответ на деполяризацию нейрона. Помимо секреции в задней доле гипофиза, некоторое количество АДГ и окситоцина высвобождается в области капилляров воротной системы среднего бугра из аксонов, которые оканчиваются, не достигая задней доли гипофиза.

После секреции АДГ и окситоцин циркулируют в виде свободных полипептидов с коротким периодом полусуществования (1–10 мин). Разрушение гормонов происходит в почках и печени.

## Регуляция секреции

### Осморегуляция

Повышение осмоляльности сыворотки крови стимулирует, а снижение — подавляет через центры переднего гипоталамуса секрецию АДГ. Супраоптическое и паравентрикулярное ядра не обладают осморцепторами, но, по-видимому, осморцепторы расположены в непосредственной близости от них. Гипертонические растворы хлорида натрия или сахарозы стимулируют секрецию АДГ, а гипертонические растворы мочевины и глюкозы — нет. Эти различия объясняются способностью осмотически активных частиц пересекать мембрану осморцептора. Поскольку осмоляльность плазмы определяется концентрацией многих различных растворенных веществ, в том числе мочевины и глюкозы, общая осмоляльность плазмы не всегда четко соответствует уровню АДГ.

По-видимому, порог раздражения осморцептора равен 280 мОсм/кг  $H_2O$ . Если при нормальных величинах объема крови осмоляльность ниже этого уровня, АДГ секретируется в небольших количествах или не секретируется вообще. Максимальное содержание АДГ наблюдается при осмоляльности, равной примерно 295 мОсм/кг  $H_2O$  (рис. 3-3).

### Барорегуляция

Секреция АДГ зависит также от объема крови и артериального давления. Рецепторы, расположенные в стенке грудной клетки, левом предсердии, дуге аорты и каротидных синусах, воспринимают изменения объема и давления крови. Через блуждающий и языкоглоточный нервы и далее по проводящим путям импульсы от этих рецепторов достигают супраоптического и паравентрикулярного ядер. Уменьшение объема крови на 5–10 % сопровождается значительным ростом концентрации АДГ до величин, при которых гормон оказывает как выраженное ва-

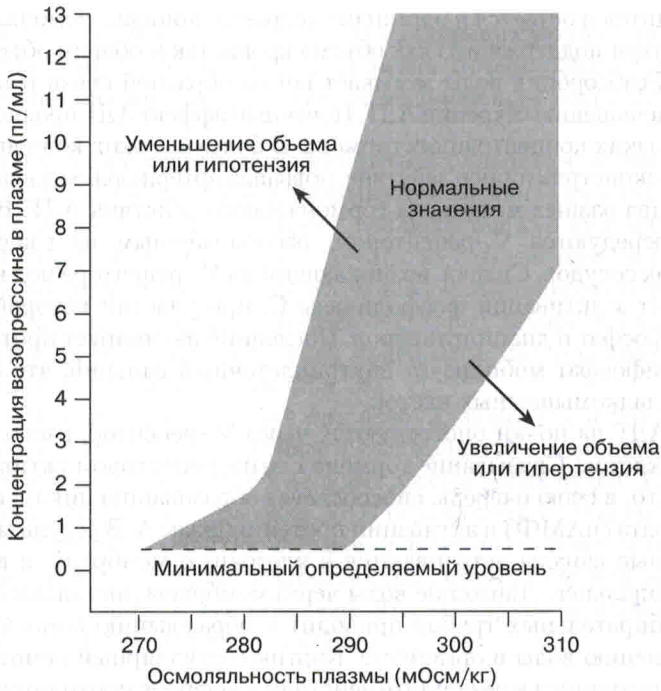


Рис. 3-3. Зависимость между концентрацией АДГ в плазме и осмоляльностью плазмы. Уменьшение объема приводит к сдвигу кривой влево, в то время как увеличение объема — вправо

копрессорное, так и антидиуретическое действие. При снижении среднего артериального давления на 5 % или более секреция АДГ несколько увеличивается. Этот феномен отчасти объясняет повышение содержания АДГ во время сна.

Взаимодействие между системами баро- и осморцепторов давно привлекает внимание исследователей. В обычных условиях, при небольших колебаниях объема крови система осморцепторов является основным регулятором секреции АДГ (рис. 3-3). При уменьшении объема циркулирующей крови системы осмо- и барорцепторов функционируют интегрированно. Уменьшение объема снижает осмотический порог, сдвигая кривую зависимости уровня АДГ от осмоляльности влево, в то время как при увеличении объема она сдвигается вправо. Значительное уменьшение объема, как эффективного, так и истинного, сопровождается барорцепторной стимуляцией секреции АДГ, несмотря на выраженную гипоосмоляльность. В результате объем крови сохраняется неизменным за счет тоничности.

Боль, сильный стресс, гипоксия, гиперкапния и тошнота также стимулируют высвобождение АДГ, но механизм этого явления неясен. В ЦНС стимуляция ацетилхолиновых и  $\alpha$ -адренергических рецепторов способствует высвобождению АДГ, в то время как стимуляция  $\beta$ -адренергических рецепторов подавляет.

### Эффекты АДГ

Наличие АДГ в кровотоке способствует реабсорбции воды из дистальных извитых канальцев нефрона и собирательных трубок. Этот процесс обеспечивает сохранение в организме воды и образование концентрированной мочи. Реабсорбированная

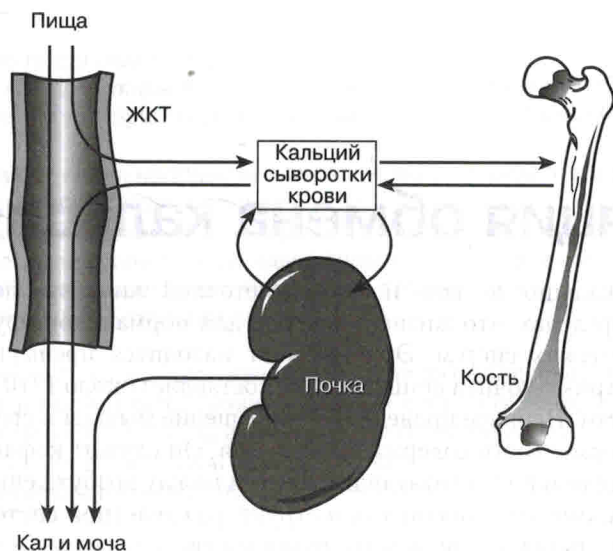
# Регуляция обмена кальция

Концентрация кальция во вне- и внутриклеточной жидкости поддерживается в очень узких пределах, что жизненно важно для нормального функционирования физиологических систем. Этот элемент находится преимущественно вне клетки. Его внутриклеточная концентрация составляет около 1/10 000 от концентрации вне клетки. Нервное проведение, сокращение мышцы и свертывание крови зависят от нормального содержания кальция. Он служит кофактором многих ферментативных реакций и связующим звеном между возбуждением и сокращением мышцы. Кроме того, прочность и структура скелетной системы зависят от наличия солей кальция в белковом матриксе кости.

Кальций находится в крови в ионизированном состоянии ( $\text{Ca}^{2+}$ ), а также в связанной с белками форме и образует комплексы с различными отрицательно заряженными соединениями. Около 50 % общей концентрации представлено свободной, или ионизированной формой кальция. Ионизированный кальций биологически активен и играет ключевую роль в осуществлении нервно-мышечной передачи и свертывании крови. Внеклеточный ионизированный кальций находится в равновесном состоянии с резервной формой кальция, депонированной в костях. У взрослого человека костная ткань содержит более 1000 г кальция, который выполняет как структурную, так и накопительную функцию.

Нормальная кость постоянно remodelируется, разрушаясь и восстанавливаясь. Процесс деминерализации и реминерализации поддерживает соли кальция, содержащиеся в костях, в динамическом равновесии с кальцием внеклеточной жидкости. Вместе с фосфатом, основным анионом минеральной части кости, кальций высвобождается и снова накапливается в костях. Концентрации кальция и фосфата во внеклеточной жидкости взаимосвязаны — приблизительно сохраняется величина произведения растворимостей этих двух ионов. Вместе с увеличением содержания кальция растет скорость минерализации, и, как следствие, снижается концентрация фосфата. Когда содержание кальция во внеклеточной жидкости падает, преобладает процесс деминерализации, и нарастает концентрация фосфата.

Механизмы, участвующие в поддержании нормальной концентрации ионизированного внеклеточного кальция, регулируют его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, экскрецию почками и процессы обмена в костях (рис. 6-1). Организм защищает себя от гипокальциемии, увеличивая его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, уменьшая почечную экскрецию и повышая скорость разрушения костей и деминерализации. Высокие концентрации кальция во внеклеточном пространстве приводят к снижению его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, увеличению экскреции почками и усилению минерализации костей.



**Рис. 6-1.** Схема обмена кальция. В присутствии витамина D кальций абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Значительная часть кальция пищи не всасывается, а небольшое количество входит в состав пищеварительного сока. Кальций во внеклеточном пространстве уравновешен с депонированным в костях. Часть фильтруемого в гломерулярном аппарате кальция реабсорбируется

## Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — это белковый гормон, секретируемый парашитовидными железами в ответ на низкую концентрацию ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. Содержащийся в крови ПТГ способствует входу кальция во внеклеточную жидкость тремя путями: повышением абсорбции в желудочно-кишечном тракте, повышением почечной реабсорбции, усилением резорбции и деминерализации костей.

У большинства людей четыре парашитовидные железы, каждая из которых меньше 5 мм в диаметре и весит 15–75 мг. Эмбриологически эти железы происходят из третьей и четвертой жаберных дуг, состоят из главных клеток, продуцирующих паратиреоидный гормон, и оксифильных клеток функция которых неизвестна. Парашитовидные железы расположены непосредственно за щитовидной железой и снабжаются артериальной кровью из ее задней капсулы. Венозный отток происходит в цервикальные венозные сплетения. Паратиреоидная система обладает большим функциональным резервом. Две из имеющихся четырех желез способны поддерживать нормальный баланс кальция. С возрастом происходит некоторое снижение их функции, но оно редко клинически значимо.

Регулирует секрецию ПТГ кальциевый рецептор на поверхности паратиреоидной клетки. Он относится к классу рецепторов, связанных с G-белком. Молекула ПТГ, которая выделяется в ответ на стимуляцию низкой концентрацией кальция, синтезируется как часть большой молекулы-предшественника, состоящей из 115 аминокислот, — пре-паратиреоидного гормона. Последняя расщепляется с образованием меньшей молекулы — паратиреоидного гормона, состоящего из 90 аминокислот. Паратиреоидный гормон снова ферментативно расщепляется



с образованием активной молекулы ПТГ, состоящей из 84 аминокислот. Циркулирующий в крови ПТГ имеет период полусуществования около 10 мин и в периферических тканях расщепляется на более мелкие части. Только интактная молекула ПТГ и, возможно, некоторые фрагменты с концевой аминогруппой являются активными.

ПТГ оказывает различные воздействия на метаболизм кальция и всегда приводит к повышению его концентрации во внеклеточной жидкости.

### Эффекты ПТГ

Повышается реабсорбция кальция в почечных канальцах, что ведет к уменьшению его экскреции с мочой и повышению концентрации внеклеточного кальция.

Уменьшается реабсорбция фосфата в почечных канальцах, что сопровождается повышением его экскреции с мочой и снижением содержания фосфата во внеклеточном пространстве. Концентрация внеклеточного кальция при этом возрастает.

Витамин D активируется через стимуляцию 1-гидроксилирования 25-гидроксивитамина D (см. раздел "Витамин D" в этой главе), вследствие чего повышается абсорбция кальция в желудочно-кишечном тракте.

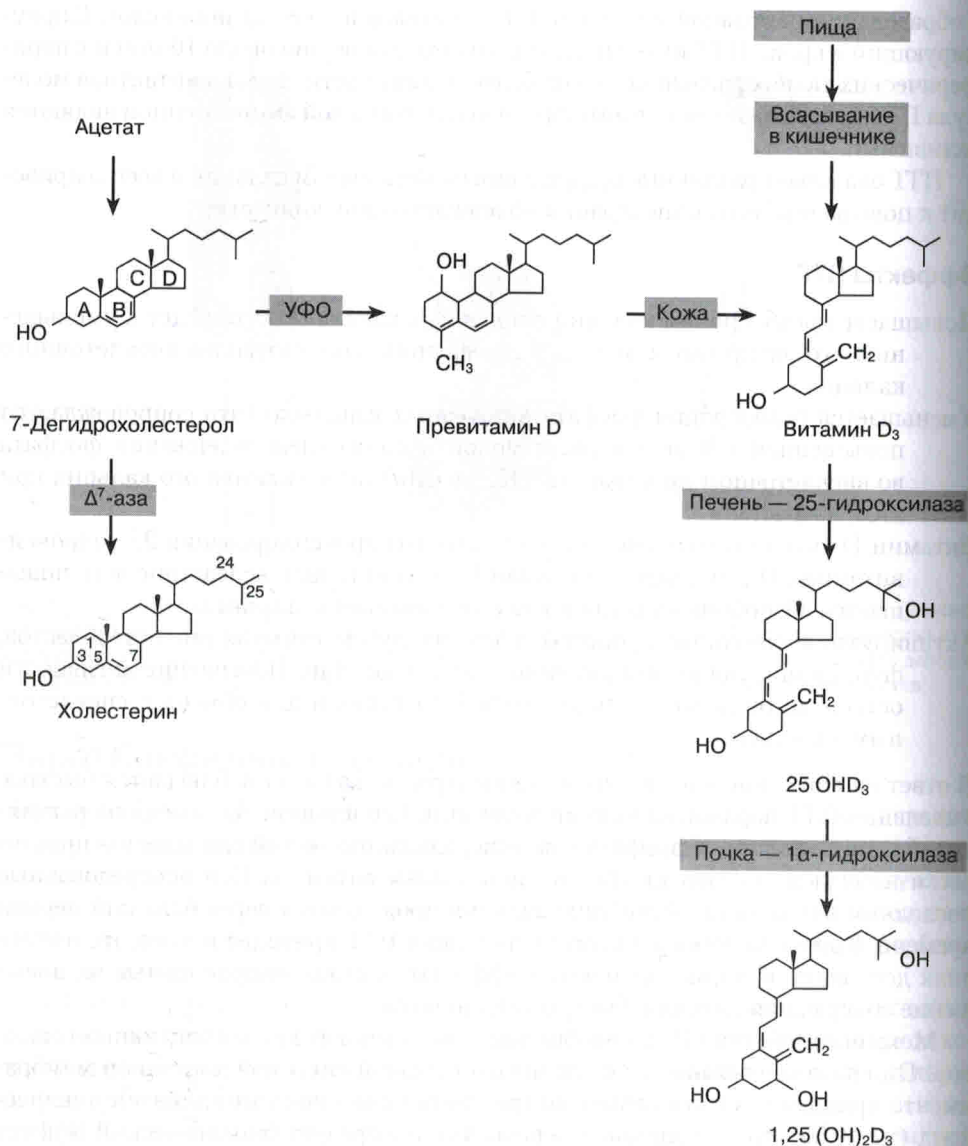
Активируются обменные процессы в костях путем стимуляции остеобластов, функционирующих сопряженно с остеокластами. Повышение активности остеокластов делает кальций костей доступным для обмена с внеклеточным кальцием.

В ответ на снижение внеклеточной концентрации кальция наблюдается быстрое выделение ПТГ паращитовидными железами. Его влияние на почечную регуляцию баланса кальция и фосфата и деминерализацию костей сказывается практически немедленно. Эффект ПТГ на метаболизм витамина D и опосредованные последним влияния на абсорбцию кальция проявляются через больший период времени. Короткий период полусуществования ПТГ приводит к тому, что в условиях достигнутой нормокальциемии эффекты гормона, направленные на повышение содержания кальция, быстро устраняются.

Механизм действия ПТГ подобен таковому у многих других пептидных гормонов. Он сначала связывается с аденилатциклазной системой клеточной мембраны, что приводит к образованию внутри клетки циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Этот вторичный переносчик опосредует биологический эффект на клеточном уровне в почках и костях.

## Витамин D

Вместе с ПТГ витамин D является важным регулятором минерального обмена веществ и представляет собой жирорастворимую молекулу, подобную холестерину (рис. 6-2). Он поступает в организм с пищей, а также синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового облучения. Многие продукты, особенно молочные, содержат витамин D. Всасывание в кишечнике происходит одновременно с жирами, и на этот процесс влияют те же факторы, что и на абсорбцию жиров. Витамин D (витамин D<sub>3</sub> или холекальциферол), поступающий в организм с большинством пищевых продуктов и синтезирующийся в коже под влиянием ультра-



**Рис. 6-2.** Синтез витамина D. Начиная с ацетата витамин D может быть синтезирован путем последовательных превращений, для которых необходимы ультрафиолетовое облучение и несколько ферментативных этапов активации молекулы. Пища и пищевые добавки обеспечивают организм витамином D<sub>3</sub>, для полной активации которого, также как и эндогенного витамина D<sub>3</sub>, требуется 25-гидроксилирование в печени и 1-гидроксилирование в почках

фиолетового облучения, является относительно неактивным предшественником самой активной формы витамина (кальцитриола — 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>). Активация витамина D происходит путем гидроксилирования исходной молекулы (холекальциферола, витамина D<sub>3</sub>) в 25-м положении ферментными системами печени и гидроксилированием в 1-м положении ферментными системами почек. 1-Гидроксилирование витамина D в почках стимулируется ПТГ и усиливается при гипофосфатемии.

Механизм действия витамина D на клеточном уровне подобен таковому у тиреоидного и стероидных гормонов. После пересечения клеточной мембраны витамин D связывается с рецептором внутри клетки. Образовавшийся комплекс связывается с участком хромосомы в ядре, в результате изменяется синтез белков, что и определяет биологическое действие витамина D.

В желудочно-кишечном тракте витамин D стимулирует образование кальцийсвязывающей молекулы, при участии которой происходит всасывание кальция. Всасывание фосфата также усиливается в присутствии витамина D. Резорбция кости и тесно связанное с ней формирование новой костной ткани тоже стимулируются витамином D. Повышение скорости метаболических процессов облегчает обмен запасов кальция и фосфата костей с внеклеточным пулом этих ионов. Поскольку витамин D — жирорастворимое соединение, организм способен его накапливать, благодаря чему большинство людей переносят значительные колебания в поступлении витамина D с пищей и степени ультрафиолетового облучения без развития недостаточности витамина D.

## Кальцитонин

Кальцитонин — это пептид, который состоит из 32 аминокислот и секретируется парафолликулярными или С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин синтезируется в ответ на повышение концентрации ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. Основной эффект гормона — это угнетение остеокластов и соответствующее уменьшение остеокластической резорбции кости. В результате деминерализация кости и отток из нее кальция снижаются. Период полусуществования кальцитонина, как и других белковых гормонов, короткий. Физиологическая роль кальцитонина в регуляции обмена кальция неясна, так как кальциевый баланс нормален и у людей, неспособных его синтезировать. Также, высокие нерегулируемые концентрации кальцитонина, наблюдаемые при медуллярном раке щитовидной железы, С-клеточной опухоли, обычно не приводят к существенным изменениям в метаболизме кальция.

Используемый как фармакологический препарат кальцитонин оказывает, однако, важное влияние на метаболизм кальция и обмен в костях. При болезни Педжета, при которой происходит значительное увеличение активности остеокластов, кальцитонин может использоваться для снижения остеокластической активности; его применяют также при лечении остеопороза и гиперкальциемии при злокачественном новообразовании.

## Всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте

Молочные продукты, шоколадные конфеты, сардины, темно-зеленые овощи содержат большое количество кальция. Среднесуточное потребление кальция с пищей составляет 0,6–1,5 г. Всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) происходит в основном преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки, в тощей кишке и зависит от активности витамина D. Присутствие в пище веществ, связывающих кальций и уменьшающих его абсорбционную доступность, оказывает существенное влияние на всасывание кальция. Абсорбируются только 50–75 % кальция, поступившего с пищей. Небольшое его количество