

Содержание

Список сокращений	5
Основы фундаментальной эндокринологии.....	6
Химическая структура, биосинтез, секреция, транспорт и метаболизм сигнальных соединений. . . .	25
Рецепция и общие принципы внутриклеточного проведения сигнала	52
Гипоталамо-гипофизарная система	70
Эпифиз	96
Щитовидная железа	106
Паращитовидные железы	125
Поджелудочная железа	135
Надпочечники	153
Семенники и яичники	170
Список рекомендуемой литературы	205

Эпифиз

Эпифиз, или шишковидная железа, — это орган промежуточного мозга, расположенный между передними буграми четверохолмия в просвете третьего мозгового желудочка, выполняющий нейро-эндокринную функцию.

У холоднокровных позвоночных животных эпифиз обладает светочувствительностью и называется «теменным глазом», отвечает за формирование циркадных и сезонных ритмов организма, а также влияет на терморегуляцию и регуляцию репродуктивной деятельности, участвует в пигментном обмене, регулируя окраску покровов в соответствии с освещенностью. У теплокровных животных, и в частности у человека, шишковидная железа утратила непосредственную чувствительность к уровню освещенности. Однако она получает информацию от ганглиозных клеток сетчатки, воспринимающих свет через сенсорный путь, включающий супрахиазматическое ядро. Эпифиз преимущественно отвечает за выработку гормона мелатонина. Мелатонин участвует в регуляции ритмов «сон-бодрствование», подавляет в гипоталамусе продукцию гонадолиберина, оказывая тем самым существенное влияние на диуральную регуляцию репродуктивной системы, на половое созревание и сезонное размножение. Мелатонин также оказывает седативное и антиоксидантное действие, осуществляет регуляцию иммунных процессов.

Цель раздела — составить представление о синтезе, секреции, метаболизме мелатонина, механизмах регуляции этих процессов и спектре функций этого гормона в организме.

Список тем для подготовки к выполнению заданий.

- Расположение, нервные связи и структурная организация эпифиза. Клеточный состав ткани шишковидной железы.
- Механизм суточного колебания уровня мелатонина в крови. Понятие «мелатониновой петли».
- Особенности продукции и метаболизма мелатонина.
- Центральные и периферические ткани — мишени мелатонина в организме. Принципы внутриклеточной передачи сигнала от мелатониновых рецепторов.
- Причины и последствия недостаточности и избыточности функции мелатониновой системы.

Задания к разделу

Задание 1. Анатомия и структура шишковидной железы.

Шишковидная железа у человека представляет собой небольшой (весом 100–150 мг), сильно васкуляризированный нейроэндокринный орган. Особенностью сосудов этого органа является отсутствие между эндотелиальными клетками тесных контактов, то есть они являются капиллярами фенестрированного типа. Таким образом, эпифиз не защищен гематоэнцефалическим барьером. Иннервируется он в основном волокнами, исходящими из верхних шейных симпатических ганглиев. Шишковидная железа на 90% образована клетками пинеалócитами, синтезирующими и секретирующими мелатонин, на 10% — глиальными клетками астроцитарного и фагоцитарного профиля.



1.1. Структура эпифиза.

Изобразите схематично с соблюдением пропорции числа пинеалоцитов и глиальных клеток и подпишите функции этих клеток.

1.2. Кроме синтеза и секреции сигнальных соединений пинеалоциты шишковидной железы участвуют в продукции и рециркуляции цереброспинальной жидкости. Высокий уровень васкуляризации эпифиза и высокая проницаемость стенок капилляров обеспечивает большую скорость фильтрации крови, сопоставимую с нефронами почки.

Можно ли назвать эпифиз железой смешанной секреции? Ответ аргументируйте:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

«!» 1.3. «Мелатониновая петля» — это ряд структур мозга, задействованных в колебаниях уровня мелатонина в организме и осуществлении биологических ритмов жизнедеятельности организма:

- а) рассмотрите схему на рис. 17, модифицируйте линии, связывающие ключевые структуры, в активирующие или тормозные стрелки;
- б) перечислите виды биологических ритмов у животных, на которые влияет освещенность.

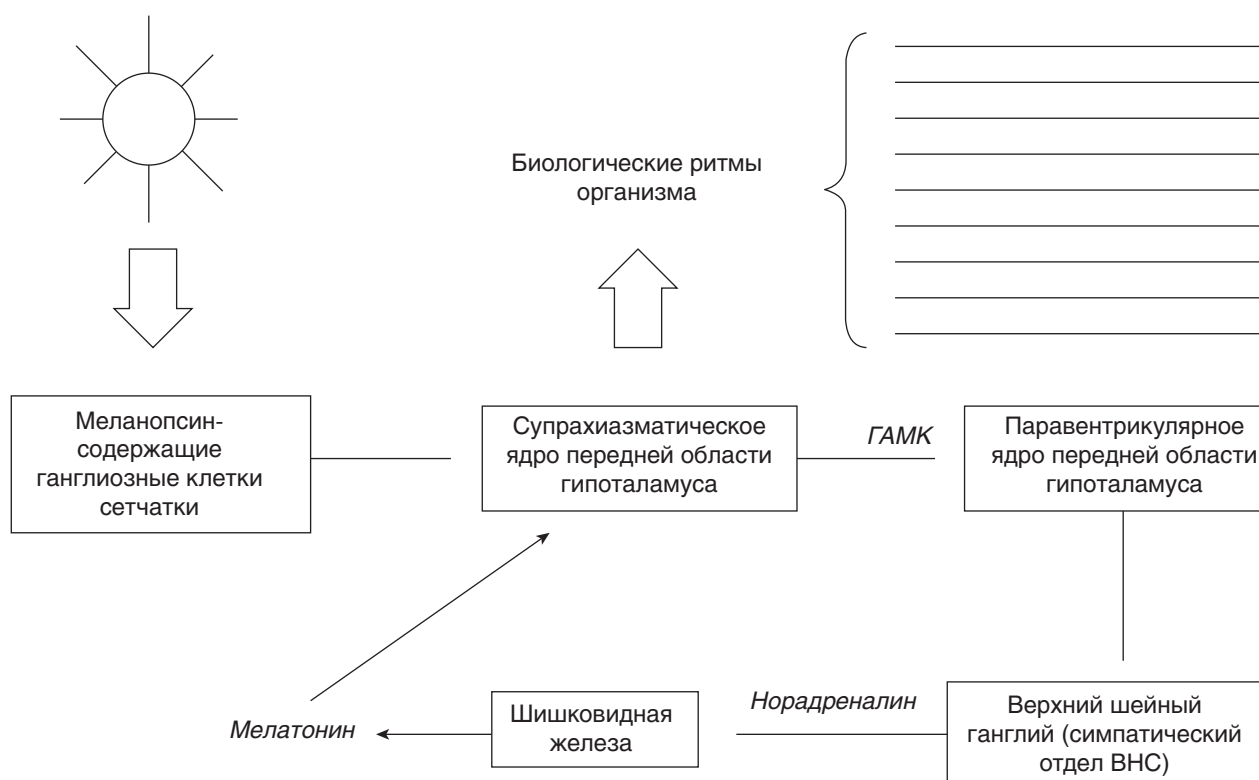


Рис. 17

«!» 14. В процессе старения эпифиз подвергается естественной кальцификации: замещению секреторных клеток на минерализованную ткань.

К каким возрастным особенностям жизнедеятельности организма это приводит?

.....

.....

.....

.....

.....

Задание 2. Синтез мелатонина.

Мелатонин является гормоном, синтезируемым из аминокислоты триптофана в несколько стадий с образованием промежуточного сигнального соединения 5-гидрокситриптамина, или серотонина. Синтез мелатонина происходит преимущественно в темное время суток и стимулируется норадреналином и серотонином.



2.1. Считается, что употребление бананов или употребление стакана теплого молока способствует лучшему засыпанию.

Чем можно объяснить эти наблюдения?

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

«!» 2.2. Известно, что новорожденные дети способны спать до 20 ч в сутки, однако их сон обычно прерывается раз в три часа, что связано в том числе с незрелостью мозговых структур, вырабатывающих мелатонин.

Предложите гуманные, физиологически аргументированные способы нормализации сна младенца и помощи родителям пережить период ночных пробуждений:

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

Дополнительную информацию по вопросам биосинтеза мелатонина можно посмотреть еще во 2-м разделе пособия, посвященном химической структуре, биосинтезу, секреции и т.д., в заданиях под номерами 4.3, 4.4 и 9.1.

Задание 3. Метаболизм мелатонина.

После синтеза мелатонин высвобождается в периферическую кровь и в цереброспинальную жидкость. Период полужизни мелатонина в крови составляет около 40 мин, после чего он метаболизируется в печени. Продукция мелатонина у взрослых людей преобладает в ночное время между 02:00 и 04:00 и составляет в среднем 60–70 пг/мл.

3.1. Какие факторы влияют на скорость инактивации мелатонина?

Перечислите их:

• • • • •

• • • • •

.....

.....

.....

3.2. Конечные метаболиты мелатонина в основном выводятся из организма с мочой в форме глюкуронидов и сульфатов.

Предложите несколько путей инактивации мелатонина, указав ферменты, которые катализируют эти реакции, и образующиеся продукты:

а) через деметилирование молекулы мелатонина:

.....

.....

.....

б) через гидроксирование молекулы мелатонина:

.....

.....

.....

в) через деацетилирование боковой цепи молекулы мелатонина:

.....

.....

.....

«!» 3.3. С помощью какого анализа в клинике оценивают метаболизм мелатонина?

Опишите кратко процедуру анализа и способы интерпретации результатов:

.....

.....

.....

.....

.....

Какое диагностическое значение имеет оценка уровня мелатонина в различных физиологических жидкостях: в крови и в моче пациента?

.....

.....

.....

.....

.....

Задание 4. Мишени мелатонина в организме.

Мелатонин оказывает свои эффекты как центрально (сайты связывания мелатонина обнаружены во многих областях головного мозга, включая гипоталамус), так и на периферии: рецепторы к мелатонину есть на клетках иммунной системы, в гонадах, почках и сердечно-сосудистой системе.



«!» 4.1. Мелатонин по химической природе является небольшой молекулой, обладающей амфипатическими свойствами, поэтому он свободно может проникать через клеточные и ядерные мембраны. Так, например, антиоксидантные свойства мелатонина не опосредованы связыванием его со специфическими рецепторами.

Поинтересуйтесь, как реализуется антиоксидантный эффект мелатонина на клетки:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

4.2. Рецепторы к мелатонину.

В организме млекопитающих обнаружено два типа рецепторов мелатонина, относящихся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками: MT1 и MT2. Тип рецепторов MT1 обладает в 5 раз более высоким сродством к мелатонину по сравнению с MT2. Экспрессия этих типов рецепторов к мелатонину широко представлена в организме и часто перекрывается. MT1 тип рецепторов преимущественно экспрессируется на нейронах гипоталамуса, гипофиза, гиппокампа и надпочечников. MT2 тип рецепторов в основном представлен в сетчатке, гипофизе и других областях мозга и связан со сдвигом фаз суточной освещенности.

Приведите пример каскада внутриклеточных реакций, активируемых при связывании мелатонина с его рецепторами.

4.3. Основные направления эффектов мелатонина в организме.

Заполните таблицу.

Центральные эффекты	Периферические эффекты

Задание 5. Гипо- и гиперфункция системы мелатонина.

Мелатонин оказывает целый спектр эффектов в организме, синхронизируя его эндогенные циркадные ритмы, регуляцию его физиологических функций с ритмами окружающей среды. Поэтому нарушение функции эпифиза может приводить к ряду тяжелых последствий.

«!» 5.1. Гипомелатонинемия — снижение уровня содержания мелатонина в крови.

Причиной ее может быть органическое или травматическое поражение мозга, травма шейного отдела спинного мозга, симпатическая денервация, прием β -адреноблокаторов, а также ночной или сменный характер трудовой деятельности и старение.

Выберите один из факторов, приводящих к снижению уровня мелатонина в крови, и приведите цепочку причинно-следственных связей.

Каковы характерные симптомы гипомелатонинемии?

Перечислите их:

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

«!» 5.2. Гипермелатонинемия (увеличение уровня содержания мелатонина в крови) — состояние, которое встречается гораздо реже гипомелатонинемии. Паренхиматозные опухоли эпифиза, продуцирующие большое количество мелатонина, сопровождаются задержкой полового развития.

Повышение уровня мелатонина в крови может быть вызвано переохлаждением.

Люди, пережившие длительный период переохлаждения, рассказывают, что в какой-то момент им хотелось бросить борьбу за жизнь и просто уснуть. И только усилие воли помогло спасти им жизнь.

Почему им хотелось спать? Объясните.

«!» 5.3. Почему при длительном пребывании на морозе не рекомендуется согреваться употреблением алкогольных напитков?

Поясните с учетом знаний о мелатонине:

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

Контрольные вопросы для самопроверки

1. Какие клетки ткани эпифиза отвечают за синтез мелатонина:
 - а) астроциты;
 - б) микроглия;
 - в) эндотелиоциты;
 - г) пинеалоциты.
2. Пинеалоциты эпифиза выделяют продукты своей секреции:
 - а) в кровь;
 - б) в цереброспинальную жидкость;
 - в) в лимфатическую систему мозга;
 - г) в слюну.
3. Гормон мелатонин является производным соединением от:
 - а) меланина;
 - б) триптофана;
 - в) тирозина;
 - г) β -каротина;
 - д) холестерина.
4. В каких тканях вне эпифиза (экстрапинеально) может синтезироваться мелатонин:
 - а) сетчатка;
 - б) желудочно-кишечный тракт;
 - в) тимус;
 - г) слюнные железы;
 - д) все перечисленное выше верно.
5. MT1 рецепторы к мелатонину особенно широко экспрессируются:
 - а) в сетчатке;
 - б) в нейронах гипоталамуса;
 - в) в гипофизе;
 - г) в нервно-мышечном сплетении желудочно-кишечного тракта;
 - д) в подслизистом слое желудочно-кишечного тракта;
 - е) в почках;
 - ж) в клетках коры надпочечников.
6. Пик концентрации мелатонина в плазме крови взрослого человека наблюдается:
 - а) в полдень;
 - б) в послеобеденное время;
 - в) ночью;
 - г) первый пик мелатонина наблюдают в момент засыпания, а второй — во время пробуждения.
7. Сменный режим профессиональной деятельности, например работа «сутки через двое» у врачей или ночные дежурства, приводят к нарушению системы мелатонина:
 - а) развивается гипомелатонинемия;
 - б) развивается гипермелатонинемия;
 - в) происходит чередование высокого и низкого содержания мелатонина в крови в соответствии с характером сменной деятельности;
 - г) ночью уровень мелатонина возрастает, а днем снижается.
8. С возрастом уровень продукции мелатонина:
 - а) падает;
 - б) растет;

- в) не изменяется;
 г) до пубертатного периода возрастает, а затем снижается.
9. Уровень освещенности влияет на следующие биологические ритмы в организме животных:
- а) частоту разрядки пейсмейкерных клеток, формирующих ритм сердцебиения;
 - б) цикл «сон-бодрствование»;
 - в) время впадения в спячку и выход из нее для зимоспящих животных;
 - г) миграцию для перелетных птиц;
 - д) брачный период, например период гона у оленей или период токования у глухарей;
 - е) частоту дыхания;
 - ж) частоту мочеиспускания;
 - з) суточные колебания температуры тела.
10. Повреждение спинного мозга или симпатическая денервация приводят к следующим последствиям:
- а) отменяют суточные колебания уровня мелатонина;
 - б) снижают уровень мелатонина в крови;
 - в) увеличивают уровень мелатонина в крови;
 - г) усиливают центральные и ослабляют периферические эффекты мелатонина.

Ответы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
г	а, б	б	д	б, в, ж	в	а	г	б, в, г, д, э	а, б