

Общая этиология и патогенез эндокринопатий

Лектор доцент Замечник Т.В.

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

- Эндокринная система- **система желез внутренней секреции**, выделяет основные продукты своей жизнедеятельности во внутреннюю среду, т.е. в кровь.
- Основное отличие желез внутренней секреции заключается в том, что их функцией является выработка **гормонов** — передатчиков регулирующих сигналов к соответствующим клеткам-мишеням.
- Гормоны чаще всего оказывают **дистантное действие на клетки**, находящиеся в отдалении от желез внутренней секреции. Обычно гормоны оказывают длительное воздействие, в некоторых случаях продолжающееся всю жизнь.

- **Гормоны отличаются от медиаторов и так называемых тканевых гормонов;**
- последние образуются в нейронах (медиаторы) или периферических тканях (гистамин, кинины и др.),
- их действие кратковременно, так как они быстро разрушаются,
- их влияния осуществляются обычно местно.

Гормоны классифицируют по химической структуре, функциональному значению и механизмам действия.

- **По химической структуре** гормоны разделяют на белки (инсулин), полипептиды (СТГ, ТТГ и др.), аминокислоты и их производные (адреналин, норадреналин), липиды (кортикостероиды, эстрогены, андрогены) и пр.

- **По функциональному значению** выделяют гормоны — центральные регуляторы других желез (либерины и статины), тропные гормоны гипофиза (ТТГ, АКТГ, ФСГ и др.) и гормоны-эффекторы (Т3 и Т4, инсулин и др.).

- **Механизмы действия** гормонов могут быть следующими:
- генетическое управление синтезом белков-ферментов (стероидные гормоны, половые гормоны и др.),
- изменение проницаемости клеточных и субклеточных мембран (инсулин, Т3 и Т4)
- и опосредованное (**пермиссивное**) действие гормонов: изменение под влиянием гормонов чувствительности рецепторов к медиаторам и другим гормонам.

- Гормон мозгового слоя надпочечников адреналин одновременно является и медиатором центральной нервной системы (ЦНС), а некоторые пептиды гипоталамуса регулируют выработку тропных гормонов гипофиза на относительно близком расстоянии без выхода в общую систему циркуляции.
- Некоторые гормоны, помимо своего специфического действия, оказывают **пермиссивный эффект**, т.е. опосредуют влияние через медиаторы и тканевые гормоны: например, минералокортикоиды повышают чувствительность тканей к прессорным медиаторам.

Нейроэндокринное взаимодействие.

- Совокупность эндокринных желез следует рассматривать как единую целостную систему, обладающую собственной саморегуляторной активностью, т.е. подчиняющуюся внутренним прямым и обратным связям и обеспечивающую тесную связь отдельных эндокринных желез между собой.
- *Наряду с этим эндокринная система находится под регулирующим влиянием ЦНС и сама оказывает мощное воздействие на нейроны мозга. Эту связь обычно обозначают как нейроэндокринное взаимодействие.*

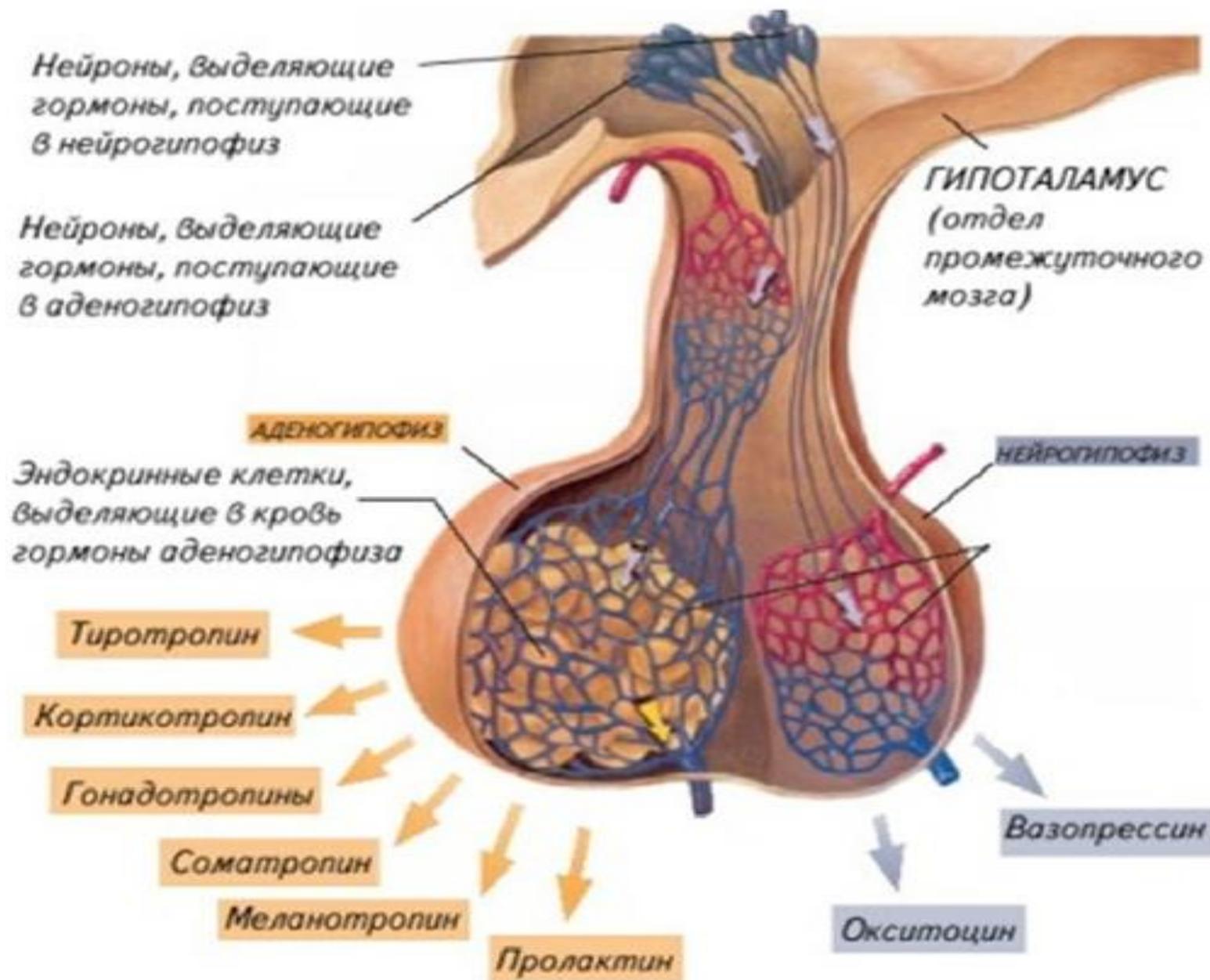
пример

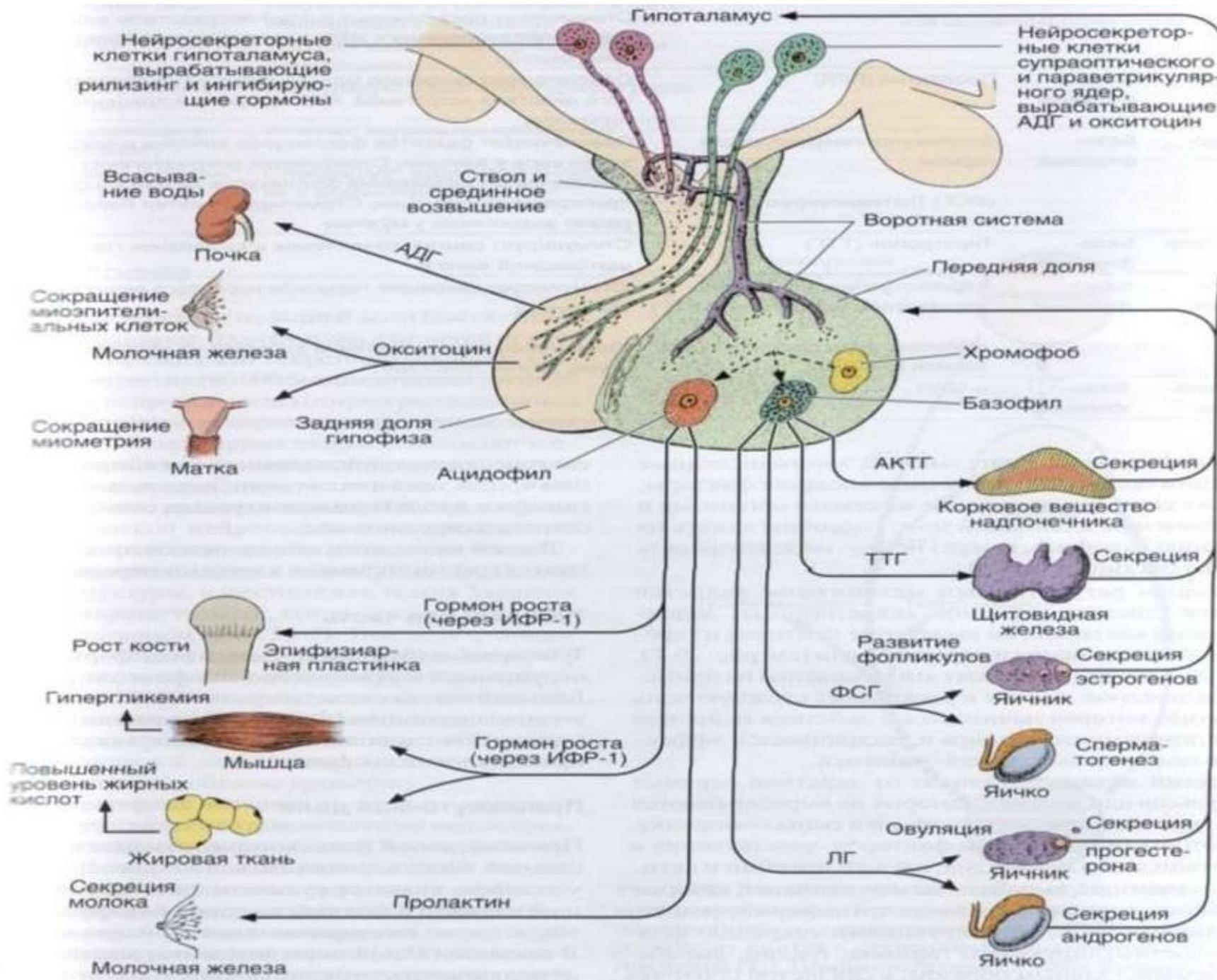
- Психоэмоциональный стресс через кортиколиберины гипоталамуса усиливает выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ), а последний стимулирует активность глюкокортикоидной функции надпочечников.
- Глюкокортикоиды в свою очередь могут угнетать выработку кортиколиберина и АКТГ.

пример

- При понижении температуры окружающей среды происходит усиленное образование тиролиберина, усиливающего выход тиреотропного гормона (ТТГ) передней доли гипофиза, который в свою очередь высвобождает тиреоидные гормоны, способствующие поддержанию температуры тела на нормальном уровне.
- Вместе с тем избыток тиреоидных гормонов (трийодтиронина — Т3 и тетраiodтиронина — Т4) ингибирует усиленное высвобождение тиролиберина и образование ТТГ.

- В системе нейроэндокринных отношений прямые и обратные положительные и отрицательные связи обеспечивают оптимальный баланс гормонов и поддержание гомеостаза.





Нейросекреторные клетки гипоталамуса, вырабатывающие рилизинг и ингибирующие гормоны

Нейросекреторные клетки супраоптического и паравентрикулярного ядер, вырабатывающие АДГ и окситоцин

Всасывание воды
Почка

Ствол и срединное возвышение

Воротная система

Передняя доля

Хромофоб

Базофил

Ацидофил

Задняя доля гипофиза

Матка

АКТГ

Секреция

Корковое вещество надпочечника

ТТГ

Секреция

Щитовидная железа

Развитие фолликулов

Секреция эстрогенов

Яичник

Яичко

Сперматогенез

ЛГ

Овуляция

Яичник

Секреция прогестерона

Яичко

Секреция андрогенов

Гормон роста (через ИФР-1)

Эпифизарная пластинка

Рост кости

Гипергликемия

Мышца

Гормон роста (через ИФР-1)

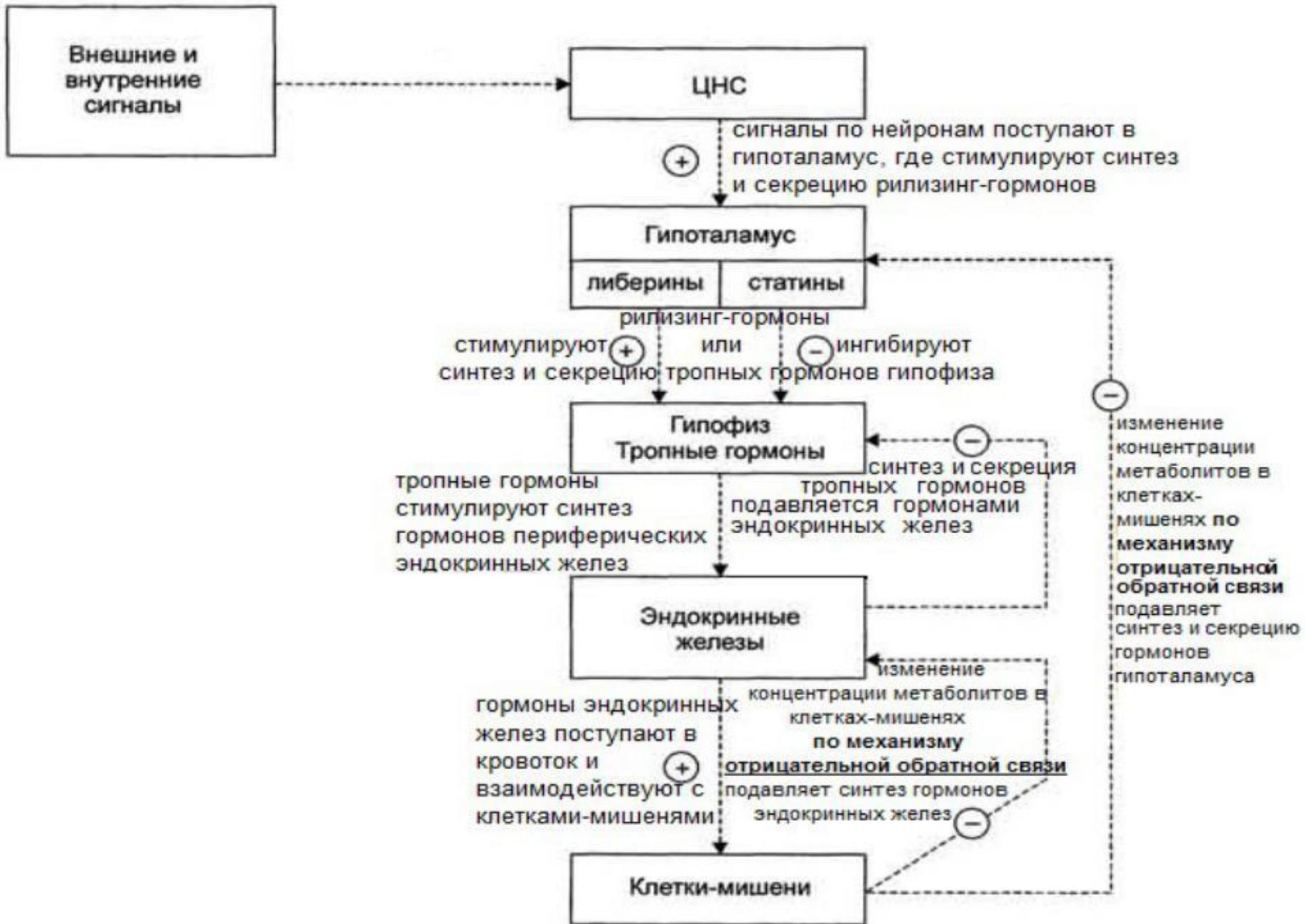
Повышенный уровень жирных кислот

Жировая ткань

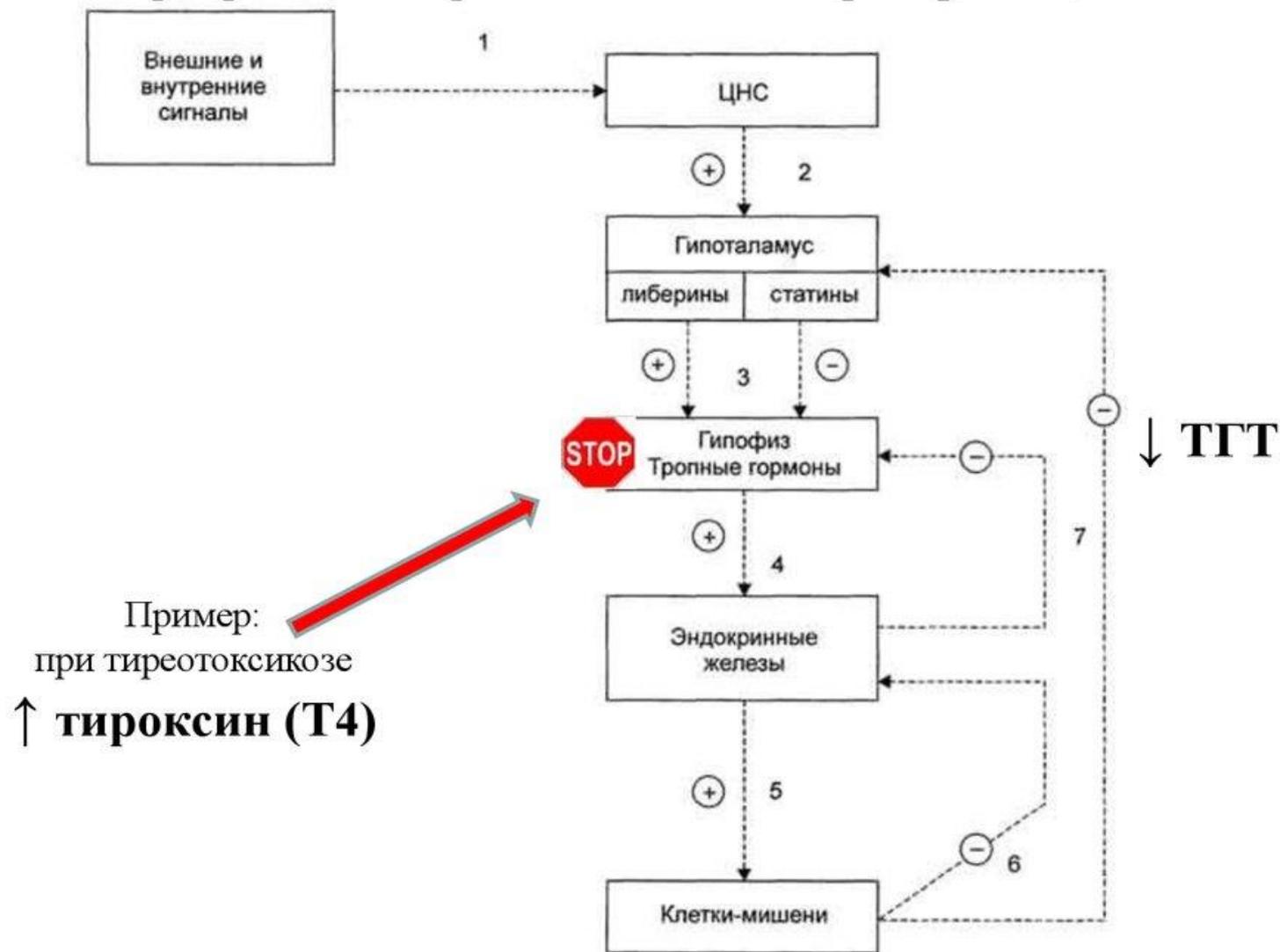
Секреция молока

Молочная железа

Прولاктин



Иерархия гормональной регуляции



Внутрисистемные эндокринные связи

- моноглангулярные,
- плюриграндулярные
- межгормональные отношения

- **Моногландулярные** связи отражают отношения между передней долей гипофиза (АКТГ) и корой надпочечников (глюкокортикоиды); эта связь может быть прямой, побуждающей (АКТГ стимулирует кору надпочечников) и обратной, ингибирующей (гормоны коры надпочечников угнетают выработку АКТГ передней долей гипофиза).
- В конкретных жизненных ситуациях эти связи по достижении необходимого эффекта, например после реализации стресса, определяют угасание запустившего их механизма и прекращение стресса.

- **Плюригландулярные связи** характеризуют взаимоотношения многих эндокринных желез, проявляющиеся в положительных и тормозных эффектах.
- **Например**, при уменьшении продукции эстрогенов яичниками у женщин в климактерическом периоде возрастает выработка не только гонадотропных гормонов, но также АКТГ и ТТГ, что грозит возникновением климактерической артериальной гипертензии и других расстройств.

Адреногенитальный синдром (АГС) —

это гетерогенная группа аутосомно-
рецессивных заболеваний,
обусловленных мутациями в генах
ферментов биосинтеза

стероидных гормонов надпочечников.

Уменьшение или отсутствие активности
некоторых ферментов стероидогенеза
сопровождается *гиперплазией коры*
надпочечников

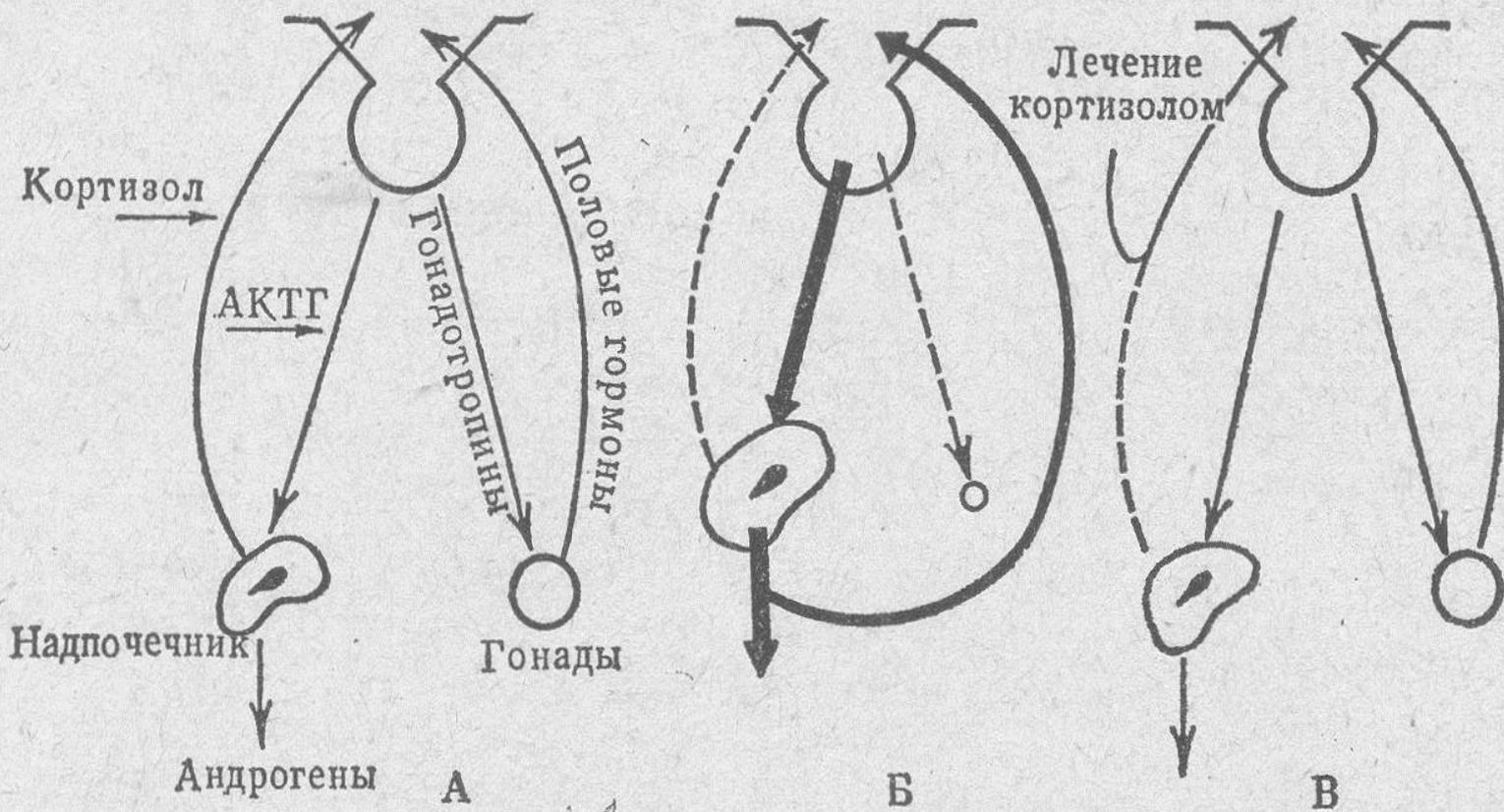


Рис. 117. Механизм атрофии половых желез при врожденном адреногени-
тальном синдроме и механизм лечебного действия кортизола.

А — регуляторные механизмы в норме; Б — адреногенитальный синдром; В — па-
тогенетическая терапия кортизолом (по Гоффу).

- ***Существует несколько универсальных механизмов регуляции синтеза гипоталамо-гипофизарных гормонов, основанных на механизмах отрицательной обратной связи.***

Короткая обратная связь

- функционирует на уровне гипоталамо-аденогипофизарного взаимодействия.
- Гипоталамус выделяет **либерины** (релизинг-факторы) и **статины**, имеющие полипептидную структуру и соответственно **усиливающие** или **ингибирующие** синтез тропных гормонов передней доли гипофиза.

- Стимуляция либери́нами рецепторов клеток-мишеней вызывает повышение внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и кальция, что приводит к мобилизации протеинкиназ, G-белков и других мессенджеров.
- Статины дают противоположный эффект, снижая внутриклеточную концентрацию цАМФ и кальция.
- Тропные гормоны аденогипофиза в свою очередь по механизму короткой обратной связи регулируют синтез гипоталамических нейрогормонов.

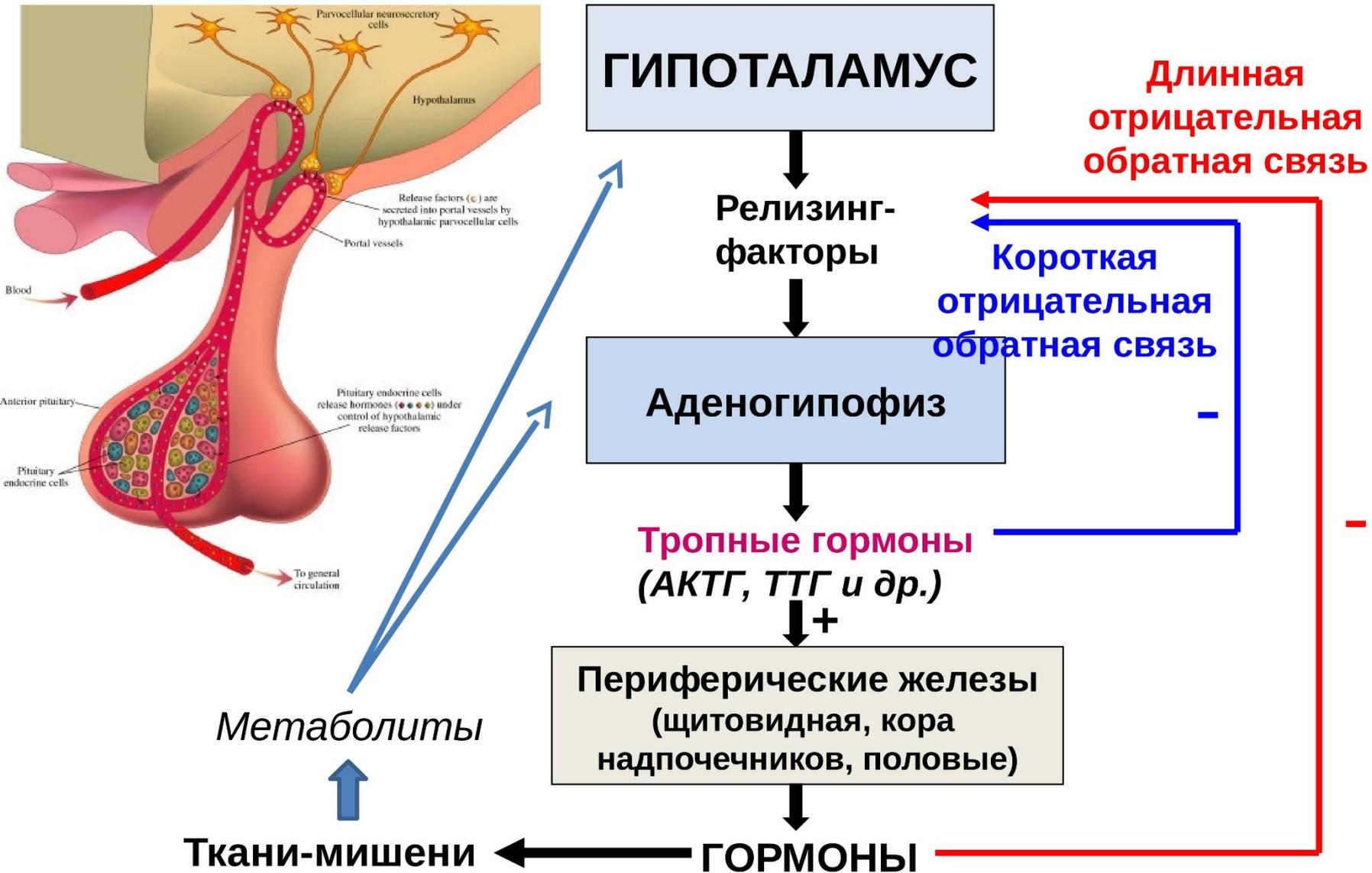
- Часть синтезированных тропных гормонов поступает не в общий кровоток, а сразу непосредственно в гипоталамус через сеть мелких коллатеральных сосудов (ингибируя синтез либеринов и усиливая процесс образования статинов).
- В ряде случаев эти сосуды могут относительно легко сдавливаться (или спазмироваться) при психоэмоциональном перенапряжении, повышении внутричерепного и/или внутригипофизарного давления.
- **При этом короткая отрицательная обратная связь ослабевает.** Это способствует снижению образования статинов и избыточному синтезу как либеринов, так и тропных гормонов.

- Роль системного кровотока в транспорте гормонов аденогипофиза к гипоталамусу относительно мала, поскольку тропные гормоны имеют короткий период полураспада в крови (обычно исчисляемый минутами); кроме того, их концентрация резко падает при растворении во всем объеме циркулирующей крови.

Длинная обратная связь

- Длинная обратная связь, соединяет железы-мишени тропных гормонов с гипоталамусом и гипофизом.
- Например, кортизол надпочечников тормозит синтез АКТГ непосредственно в аденогипофизе, а также кортиколиберина в гипоталамусе;
- йодсодержащие гормоны щитовидной железы тормозят синтез ТТГ и тиролиберина. При этом также часто усиливается синтез соответствующих статинов.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА



Межгормональные отношения

- Межгормональные отношения могут быть или **потенцирующими, или ингибирующими**, обеспечивая оптимальное соотношение эффектов гормонов на разных уровнях жизнедеятельности, в том числе на уровне исполнительного аппарата.
- Так, кортикостероидные гормоны потенцируют действие симпатических гормонов на клетки-мишени (сосуды, углеводный обмен в печени),
- Соматостатин ингибирует действие СТГ гипофиза.
- Даже при избытке катехоламинов при коллапсе трудно поддерживать артериальное давление на нормальном уровне при отсутствии стероидных гормонов.
- **Эти отношения в практической деятельности врача могут приобретать важное значение, определяя эффективность использования лекарственных препаратов.**

Периферические формы нарушений

1. Дефицит или избыток транспортных белков может приобретать важное значение в доставке гормонов к клеткам-мишеням.
2. Возможно изменение прочности связи гормона с транспортными белками (синальбумином, транскортином, антителами); это определяет интенсивность прохождения гормона в ткани.
3. Трансформация гормона ферментами, например разрушение адреналина моноаминоксидазой, синтез ангиотензина II под влиянием АПФ.

4. Нарушение восприятия гормона вследствие дефицита рецепторов, их блокады лекарственными препаратами, наследственный дефицит рецепторов (например, к антидиуретическому гормону).

5. Изменение активности гормона ферментами в тканях (например, СТГ активирует инсулиназу, дейодаза трансформирует Т4 в Т3, который является более активным).

6. Изменение выделения гормонов из организма (например, при недостаточности почек снижается выделение ряда гормонов) и возникают проявления их гиперпродукции.

- **Эндокринные влияния включают ряд этапов реализации, причем на каждом из них могут реализоваться патогенные факторы, приводя к нарушению нейроэндокринных связей, внутрисистемных межэндокринных и межгормональных отношений и периферических расстройств.**

- **На уровне высших отделов мозга** повреждающие факторы, такие как травмы, инфекции, опухоли, интоксикация, психоэмоциональный стресс, могут приводить к трансформации деятельности всей эндокринной системы или ее отдельных частей.
- В результате действия подобных факторов могут развиваться церебральные сосудистые расстройства, в возникновении которых важное значение имеет система АКТГ -глюкокортикоиды.
- Подобные изменения могут возникать при опухолях мозга, даже доброкачественных, приводящих к повышению внутричерепного давления и развитию гипертензии того же генеза.

- **В гипоталамусе** патогенетическое значение имеет возникновение гормонпродуцирующей опухоли, сопровождающейся усиленным образованием кортиколиберина, что приводит к развитию болезни Иценко — Кушинга;
- Микротравмы мозговой ткани (например, у боксеров), стрессорные воздействия на организм, дефицит некоторых гормонов периферических желез также могут приводить к усиленному образованию и инкреции тропных гормонов гипофиза.

- **Гипофизарные клетки** также нередко становятся мишенью патогенного действия, как это наблюдается при белковом голодании, ишемии или при кровоизлияниях в послеродовом периоде в гипофиз, при опухолях, при синдроме отмены и др.

- **Периферические железы** нередко страдают при дефиците йода (щитовидная железа), цинка (сахарный диабет), белковом голодании, ионизирующем излучении, иммунном поражении, травме, интоксикациях и др.
- В прошлом нередко с терапевтической целью длительное время вводили массивные дозы гормонов периферических желез, например глюкокортикоиды, что приводило к уменьшению выработки соответствующего тропного гормона (например, ТТГ).
- *В случае резкой отмены введения гормона возникает так называемый синдром отмены, характеризующийся острой недостаточностью коры надпочечников вследствие ее атрофии.*

- Изменение активности периферической железы и выработки соответствующего гормона неизбежно отражается на деятельности гипофиза, гипоталамуса и высших отделов мозга.
- Так, первичное изменение функции щитовидной железы существенно отражается на всех проявлениях психической деятельности мозга, вызывая типичные проявления гипертиреоза или гипотиреоза.

Взаимосвязь нервной и эндокринной систем определяется:

- Установлением гипоталамо-гипофизарно-железистого и других комплексов; при этом формируются функциональные и структурные связи головного мозга и регулятора эндокринной системы гипоталамуса, объединенных прямыми и обратными связями.
- Существованием вторичного венозного кровообращения (портальные вены гипофиза), доставляющего из гипоталамуса особые вещества в переднюю долю гипофиза (ПДГ).

- Ядра гипоталамуса не только осуществляют нервную передачу сигналов и секретируют нейрогормоны (вазопрессин и окситоцин), которые депонируются в задней доле, но и образуют пептидные гормоны, которые по нервным волокнам попадают вначале в капиллярную сеть, а затем во вторичную венозную сеть передней доли гипофиза (ПДГ), регулируя ПДГ.
- Таким образом, эти ядра представляют собой своеобразные сочетания нервных клеток, нервосекреторных нейронов и особых нейронов, вырабатывающих либерины и статины, доставляемые кровью в ПДГ

АПУД-система

- Нейросекреция и выделение пептидных гормонов происходят не только в головном мозге, но и в других областях, в периферических нервах, эндокринных клетках кишечника, коже и других органах и тканях.
- Была выделена АПУД-система (**APUD** — аббревиатура английских слов: **amines** — амины, **precursor** — предшественник, **uptake** — усвоение, **decarboxylation** — декарбоксилирование), которая обеспечивает локальные регуляторные акты, интеграцию разных отделов желудочно-кишечного тракта и оказывает влияние на деятельность ЦНС, в том числе на поведение.

например

- Стимуляция чувствительного нерва кожи вызывает расширение сосудов в участке иннервации (феномен Бейлиса — Ленгли).
- Для объяснения этого феномена была выдвинута гипотеза аксон-рефлекса, однако оказалось, что чувствительные спинальные ганглии могут секретировать вещество P, являющееся мощным вазодилататором.
- Вещество P может транспортироваться; этот нейропептид вызывает дилатацию сосудов кожи.

пример

- В потовых железах, в синапсах преганглионарных симпатических волокон, помимо ацетилхолина, вызывающего атропинзависимое потоотделение, находится вазоактивный интестинальный пептид, осуществляющий атропиннезависимое увеличение кровообращения в этой потовой железе, обеспечивается синергичное действие ацетилхолина и вазоактивного интестинального пептида.

- Связь нейромедиаторов и пептидных гормонов имеет важное значение не только в элементарных актах передачи возбуждения, но и в формировании сложных форм психопатологии, например шизофрении.
- **Параноидная форма шизофрении** легко воспроизводится в эксперименте с помощью лекарственных препаратов типа амфетамина или фенамина, которые вызывают усиление высвобождения дофамина в пресинаптических дофаминергических окончаниях мезолимбической системы.
- В них, **помимо дофамина**, содержится пептидный гормон **холецистокинин**, тормозящий высвобождение дофамина и уменьшающий вызываемые им расстройства психической деятельности. Очевидно, что дефицит холецистокинина будет потенцировать развитие проявлений параноидной формы шизофрении.

Концепция о нейроэндокринно-иммунной системе

- Системы объединены единством целей (сохранение постоянства внутренней среды и взаимное участие в формировании реактивности организма, включая формирование сложных биологических процессов: регенерации, воспаления, лихорадки, аллергии, инфекционного процесса и др.
- Они имеют общую функционально-структурную организацию в форме центра (ЦНС, гипоталамо-гипофизарная система, тимус и костный мозг) и периферии (органы и клетки) и постоянно обмениваются регулируемыми сигналами, обеспечивающими целостные организменные ответы.

- В сфере этих систем наряду со сложностью построения действуют прямые и обратные положительные и отрицательные связи определяющие формирование полезных для организма результатов.
- На всех регуляторных уровнях нервные, эндокринные и иммунные изменения тесно взаимодействуют, участвуя в формировании интегрированных актов.

- Нервные клетки, помимо импульсной активности, могут секретировать пептидные нейрогормоны;
- Аналогично этому клетки иммунной системы, например макрофаги, помимо специфической иммунной функции, обладают способностью высвобождать пептиды интерлейкины как своеобразные иммуногормоны или иммуномедиаторы.
- В клеточных мембранах иммуноцитов обнаружены рецепторы к классическим гормонам, нейромедиаторам и нейрогормонам, что обеспечивает тесную регуляторную связь нейронов, эндокринных клеток и иммуноцитов.

пример

- При действии стрессорного агента из макрофагов усиленно высвобождается интерлейкин-1 (ИЛ-1), который проникает в мозг, стимулирует высвобождение кортиколиберина и далее АКТГ, активирующего кору надпочечников.
- Глюкокортикоиды могут тормозить пролиферацию иммунцитов, в том числе макрофагов, ингибируя выработку ИЛ-1.
- Таким образом, иммунный механизм становится регулятором стресс-системы, а исполнительные гормоны (глюкокортикоиды) дают ингибирующий эффект в иммунных механизмах.

пример

- Нейроны мозга и глия имеют мембранные рецепторы к ИЛ-1, а реактивность этих клеток к ИЛ-1 возрастает под влиянием эндотоксина (липополисахарид).
- Более того, астроциты мозга синтезируют интерферон, который усиливает биосинтез ИЛ-2 в нейронах мозга.

- *Иммунный ответ может осуществляться только при оптимальном балансе нейромедиаторов, гормонов и иммуномодуляторов.*
- *Это свидетельствует о системном характере ответа организма на неиммунные и иммунные стимулы.*

- в 1932 г. американский физиолог У. Кеннон - как **принцип гомеостаза**, суть которого заключается в том, что организм непрерывно поддерживает постоянство внутренней среды и при действии повреждающих факторов, нарушающих это постоянство, включается сложная цепь различных компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на его восстановление. Эти механизмы обычно стереотипны и включаются при действии различных повреждающих факторов.
- **Следовательно, они по своему характеру неспецифичны.**

- **Л. А. Орбели в 1935 г. выделил адаптационно-трофическую роль симпатической нервной системы,**
- **Ганс Селье – как стресс или общий адаптационный синдром.**
- **Он подробно изучил и показал важнейшую роль в развитии общего адаптационного синдрома гипофизарно-надпочечниковой системы.**

- С биологической точки зрения стресс - это приспособительная реакция, возникающая под влиянием необычных, чрезвычайных или экстремальных воздействий на организм человека, способствующая приспособлению организма к новым условиям.

- Повреждающие воздействия (например, болевое раздражение, холод, возбудители инфекционных заболеваний, яды, психические травмы и др.) **«стрессоры»** (от англ. stress - напряжение).
- При действии на организм они вызывают **два вида реакций**: специфические, связанные с качеством действующего фактора, и неспецифические, общие при действии различных стрессоров.

- **Стресс – генерализованная неспецифическая реакция организма на различные факторы необычной силы, характера, длительности (и т.п.) с активацией неспецифических систем общей адаптации.**

- Термин **«Общий адаптационный синдром»** автор употреблял вначале как синоним слова стресс.
- Затем акценты в этом вопросе были несколько смещены.
- Селье, фактически, истолковывает общий адаптационный синдром, как результат стресса, успешно дошедшего до стадии резистентности.
- Таким образом, понятию общий адаптационный синдром лучше всего соответствует как раз картина, наблюдаемая именно в данную стадию стресса.

- Далее, если стрессор не был очень сильным или длительным, происходило восстановление морфологии и функции органов и тканей до нормы.
- В противном случае наступало снижение резистентности к данному и другим раздражителям с усугублением катаболических и некротических изменений в органах и тканях («стадия истощения»).
- В эту стадию употреблять для описания имеющихся изменений термин «общий адаптационный синдром» представляется не вполне уместным.

«Стресс», или «Общий адаптационный синдром».

- **Совокупность характерных, стереотипных общих ответных реакций организма на действие раздражителей самой различной природы.**
- **Такие реакции имеют прежде всего защитный характер и направлены на приспособление организма к новым условиям, на выравнивание тех изменений, которые вызваны действующим фактором.**

Суммарно адаптивный эффект глюкокортикоидов к стрессорным воздействиям можно представить следующим образом:

- **Мобилизация энергетических ресурсов** (повышение концентрации глюкозы в крови) через активацию гликогеногенеза, гликогенолиза, а так же снижение утилизации глюкозы на периферии (торможение перехода глюкозы в клетки - контринсулярное действие).
- **Повышение артериального давления** (минералокортикоидный эффект)

- **Усиление симпатических влияний**, что обеспечивает: подъем артериального давления, увеличение сердечного выброса, снижение кровотока в почках, уменьшение просвета артериол в коже, повышение уровня свободных жирных кислот и уровня триглицеридов в плазме.
- **Мощный противовоспалительный эффект**, что обеспечивает адаптацию организма в случае тяжелого острого и особенно хронического воспаления различной природы.

- **Второй важный путь, через который опосредуется стресс-реакция обеспечивают катехоламины:**
- **Ускорение и усиление сердечной деятельности, адаптация сердца к меняющимся условиям режима его работы, что ведет к адекватности перфузии органов.**
- **Регуляция артериального давления в основном осуществляется норадреналином;**
- **Централизация кровотока за счет его перераспределения в различных органах. Адреналин оказывает сложное влияние на коронарное кровообращение, но преимущественно расширяет коронарные сосуды.**

- **Улучшение кровоснабжения органов, деятельность которых является жизненно важной** во время стресса (сердце, головной мозг, скелетная мускулатура).
- **Увеличение частоты и глубины дыхания.** Адреналин, действуя через β_2 -рецепторы является мощным бронхорасширяющим агентом;
- **Увеличение продолжительности работы не только сердечной мышцы, но и скелетных мышц,** благодаря активации гликогенолиза и липолиза в мышечной клетке;

- Глюкокортикоиды необходимы для развертывания иммунологических механизмов защиты организма (образование антител, фагоцитоз и др.).
- **Однако** если при общем адаптационном синдроме секреция глюкокортикоидов окажется чрезмерной, они будут угнетать эти же механизмы, подавят развитие неспецифических защитных реакций (воспаление), и тогда попавшие в организм микроорганизмы получают возможность беспрепятственно размножаться, что может привести к сепсису.

Общий адаптационный синдром, по Селье, в своем развитии проходит три стадии.

- **Первая стадия - «реакция тревоги»** - характеризуется уменьшением размеров тимуса, селезенки, лимфатических узлов, что связано с активацией коры надпочечников и выбросом в кровь глюкокортикоидов.

МЕХАНИЗМЫ:

Стадия тревоги: активация гипоталамо-гипофизарно-адренокортикотропной системы.

- Высший уровень регуляции - средний мозг, лимбическая система и кора мозга, откуда через сеть моноаминэргических нейронов сигнал передается на мелкоклеточные ядра гипоталамуса, секретирующие рилизин-факторы (кортиколиберин) который стимулирует высвобождение АКТГ из гипофиза.
- Параллельно активируется также быстрая реакция «борьбы и бегства» - *симптоадреналовая* реакция (симпатические ганглии – мозговой слой надпочечников), что мобилизует энергоресурсы, активирует сердце и перераспределяет кровь к мышцам (от внутренних органов).

- **Формируется круг самоусиления:**

1. Адреналин возбуждает область гипоталамуса, ответственную за синтез кортикотропин рилизинг гормона, активируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и синтез АКТГ.
 2. Возникающее при этом повышение концентрации кортизола в крови усиливает действие адреналина на ткани и повышает устойчивость организма к стрессу.
 3. Усиление синтеза либеринов и АКТГ способствует устойчивому повышению АКТГ крови и дальнейшей секреции гормонов коры надпочечников.
- *Глюкокортикоиды:* глюконеогенез в печени, отрицательный белковый баланс (но не в: центральной нервной системе, сердце и печени!) – потеря белка больше в мышцах; стимулируют липолиз для энергообеспечения (но с кетоновыми телами – в позднюю фазу освобождается инсулин и купирует кетоз), задержка соли и воды, атрофия лимфоидной ткани.

- **Другие эффекты:** *Вазопрессин и окситоцин* также потенцируют эффект АКТГ. *Вазопрессин* увеличивается в 1000 раз (!) при стрессе, гипертензивное действие, инсулиноподобное (антидиабетическое, анти-кетогенный эффект), стимулирует память и обучаемость;
- *Окситоцин* стимулирует иммунитет.
- Кортикостероиды, катехоламины, симпатические нервы – стимулируют продукцию *глюкагона* – антиинсулиновое действие (снижение депонирования глюкозы).
- *Катехоламины*: стимуляция гликогенолиза мышц, печени, сердца.
- *Паратиреоидная* стимуляция – гиперкальциемия стойкая, гипертензия, стимуляция сердечно-сосудистой системы: положительный хроно-, ино- тропный эффект через β -рецепторы, стимуляция эритропоэза и тромбоцитобразования – повышение свертывающей системы крови, усиление миелопоэза и снижение лимфопоэза.

- **Метаболизм:** Уровень энергозатрат организма при сильном стрессе может превысить основной обмен в 2 раза.
- мобилизация глюкозы за счет стимуляции гликогенолиза в печени и глюконеогенеза;
- мобилизация свободных жирных кислот из жировых депо (активация катехоламинами).
- Устанавливается отрицательный белковый баланс.
- Активация ферментов – фосфолипаз и АФК с повышением трансмембранных процессов
- Активируются все функции быстрой адаптации (сердечно-сосудистой, дыхательной системы). Происходит острое набухание и увеличение кровонаполнения *надпочечников* (пучковая зона).

- Стресс вызывает такую перестройку метаболизма и физиологических функций, которая резко повышает устойчивость организма к острой гибели.
- Это демонстрируется простым и воспроизводимым классическим опытом на линейных мышах. Предварительное плавание в холодной воде в течение нескольких минут, являющееся для грызунов сильным стрессом, приводит к значительному повышению резистентности животного к острой гипобарической гипоксии, и оно остаётся в живых к моменту, когда остальные, не подвергшиеся стрессированию, погибают от кислородного голодания.
- **На этой стадии экстренной адаптации возможна острая патология: язвенные изменения в ЖКТ, гипертензия, инфаркт миокарда, нервно-психические расстройства.**

Стадия резистентности

- Стабильная гипертрофия надпочечников (гипертрофия и гиперплазия) с накоплением холестерина в них (как субстрата для стероидов).
- Снижается потребление глюкозы (восстановление запасов) и возрастает - липидов (энергетически более выгодно).
- Главное – формирование перекрестной адаптации, увеличение мощности функций организма (гипертрофия и гиперплазия), активация энерго-пластических процессов.
- Обычно на этом стресс завершается, постепенно возвращается все к исходному уровню.

Стадия истощения

- Снижение холестерина в надпочечниках, атрофия надпочечников; снижение гликогена в печени, развивается недостаточность надпочечников со снижением их реакции на нейрогенные стимулы и затем на АКТГ.
- Вновь усиливается глюконеогенез и отрицательный белковый баланс, но носят уже патогенных характер.

- **Реакцию на повреждение, включающую защитно-компенсаторные механизмы**
- **И. П. Павлов обозначил ее как «физиологическую меру» организма.**
- **И. П. Павлов** писал: «Под влиянием патологических раздражителей приспособительные защитные реакции организма могут чрезвычайно возрасти и, подвергаясь перенапряжению, превращаются в реакцию патологическую, вредную для организма».

Вторая стадия – «резистентности»

- Развивается гипертрофия коры надпочечников с устойчивым повышением образования и секреции кортикостероидов.
- Они увеличивают количество циркулирующей крови, повышают артериальное давление, оказывают антигистаминный эффект, усиливают глюконеогенез.
- Эти эффекты связаны как с непосредственным действием кортикостероидов, так и в значительной степени со способностью их активировать эффекты симпатической нервной системы, ее адаптационно-трофическое влияние.
- В этой стадии обычно повышается устойчивость организма к действию ряда чрезвычайных раздражителей,

Третья стадия – « истощения».

- Если влияние патогенного фактора оказывается чрезмерно сильным или длительным, развивается истощение функции коры надпочечников и наступает гибель организма.
- Известно, что при перенапряжении той или иной функции она может оказаться неадекватной условиям и из физиологической перейти в патологическую, т. е. стать источником дальнейших нарушений.

Повреждения в органах:

- избыток катехоламинов, глюкокортикоидов, АДГ, СТГ, ТТГ – активируют фосфолипазу, липазу;
- АФК и ПОЛ мембран клеток – повреждение мембран клеток – ведут к оксидативному клеточному стрессу (который может быть первичным и запускать стресс), дистрофия и некрозы тканей (метаболический + сосудистый компонент);
- нарушение кровоснабжения: дистрофии, язвы на слизистых;
- кортикостероиды вызывают атрофию лимфоидной ткани (тимуса) – иммунодефицит.
- **Заболевания, вероятность возникновения и тяжесть протекания которых увеличиваются стрессом, Селье назвал «болезнями адаптации»**

- *Стадия тревоги всегда наблюдается в начале стресса.*
- Однако, *стадия резистентности может отсутствовать* при наличии функциональной недостаточности гипоталамо-гипофизарной или симпато-адреналовой систем.
- Общий адаптационный синдром, возникающий в стадию резистентности, оборачивается фазой истощения только при сильных и длительных стрессах, превышающих функциональные ресурсы нейроэндокринного аппарата.
- Определённо, существует и выход из стресса по пути нормализации, при обратимом характере гормональных и структурно-метаболических сдвигов, возникающих в стадию резистентности, без сколько-нибудь выраженного истощения, то есть, по авторскому определению Селье, без **дистресса**.

- К дистрессу приводит любая ситуация, когда уровень стресса не соответствует оптимальной для индивида скорости расходования адаптационной энергии.
- «Каждый должен тщательно изучить сам себя и найти тот уровень стресса, при котором он чувствует себя наиболее комфортно, какое бы занятие он не избрал». Г. Селье
- По современным представлениям, характер выхода из стресса альтернативен и определяется продолжительностью и силой стрессорного стимула и генетическими особенностями стресс-лимитирующих систем

Стресс-лимитирующие системы.

- Одним из важных механизмов адаптации к стрессорным воздействиям является *активация центральных регуляторных механизмов*, которые под действием эмоциональных, болевых и других чрезвычайных раздражителей тормозят выход рилизинг-факторов и, следовательно, - выход катехоламинов и глюкокортикоидов (синтез и выделение в головном мозге медиаторов: ГАМК, дофамина, серотонина, глицина, опиоидных пептидов и др.).
- Именно эти системы ограничивают стресс-реакцию и играют роль в адаптации организма к повреждающим ситуациям.

- Классической, очень быстро включающейся в стрессограничительную реакцию организма, является **опиатная система организма**.
- К стресс-лимитирующим системам относят также и **серотонинергическую систему головного мозга**. Серотонин ограничивает возбуждение адренергических центров и таким образом лимитирует стресс-реакцию,
- Стресс-реакция, вызванная различными факторами, сопряжена также и с активизацией **ГАМК-ергической системы** в полушариях головного мозга, прежде всего - с увеличением биосинтеза глутамата и ГАМК (γ-аминомасляной кислоты).

- При стресс-реакциях активируются так называемые **периферические стресс-лимитирующие системы**, к которым в настоящее время относят увеличение активности антиоксидантов, а также систему простагландинов.
- Наиболее хорошо изученной в этом отношении является **система простагландинов**.
- Под влиянием стрессорного воздействия увеличивается активность фосфолипаз и, следовательно, - образование основного предшественника простагландинов - арахидоновой кислоты.
- Одновременная активация простагландинсинтетазы приводит к увеличению образования и выделения простагландинов.
- Простагландины группы E по механизму обратной связи тормозят выделение из нервных окончаний катехоламинов и таким образом влияют на органы-мишени, а простагландин ПГ I₂ (простациклин) ограничивает агрегацию тромбоцитов и таким образом нормализуют периферический кровоток.

- В последнее время доказано повышение активности **антиоксидантной системы** в головном мозге при адаптации к гипоксии.
- Антиоксидантный статус организма, а точнее, активация антиоксидантных систем, не только предупреждает стрессорные повреждения, но и обеспечивает более совершенную адаптацию к экстремальным ситуациям.
- Одним из факторов внутриклеточной адаптации, устойчивости к стресс
- сорным воздействиям являются **белки теплового шока (БТШ)**.
- Повышенный синтез этих белков является необходимым условием реакции организма на стресс и служит защитным фактором, помогающим клетке выжить.

Болезни адаптации, или дистресс.

- Г. Селье утверждал, что хотя стресс в целом имеет защитно-приспособительный характер, в ряде случаев ответная реакция организма может оказаться неадекватной условиям, ее вызывающим.
- Она может оказаться более сильной, чем нужно, ослабленной или извращенной, и тогда эта реакция становится причиной последующих патологических изменений в организме.
- Подобные патологические изменения в организме Г. Селье назвал **болезнями адаптации, или дистрессом.**

- **Болезнью адаптации можно назвать и гипертонию, которая возникает на фоне длительного психоэмоционального перенапряжения.**
- В отличие от представителей животного мира современный цивилизованный человек часто не имеет возможности «погасить» свое эмоциональное возбуждение двигательной активностью.
- Это способствует длительному сохранению в коре головного мозга очага застойного возбуждения и развитию артериальной гипертензии.
- **На этом основании Г.Ф.Ланг и А.Л.Мясников назвали гипертоническую болезнь «болезнью неотрагированных эмоций».**

- Согласно концепции, разработанной Г.Ф.Лангом и А.Л.Мясниковым, «нервное перенапряжение при гипертонической болезни реализуется в расстройстве трофики определенных мозговых структур, управляющих артериальным давлением», прежде всего тех областей коры больших полушарий и подкорковых центров (гиппокамп, миндалевидное тело), экспериментальное раздражение которых вызывает повышение артериального давления.

- Вазомоторные импульсы, возникающие в ядрах гипоталамуса, поступают в ядра продолговатого мозга, откуда по симпатическим путям передаются на сосуды резистивного типа, вызывая повышение их тонуса.
- Другим слагаемым гипертензивного эффекта, наблюдаемого при возбуждении высших вегетативных центров головного мозга, является выброс катехоламинов (адреналина и норадреналина) из мозгового вещества надпочечников в кровоток.

Эмоциональный стресс



АМИГДАЛОИД



Латеральный
гипоталамус



Симпатическая
активация



↑ АД, ЧСС



Паравентрикулярный
гипоталамус



Высвобождение АКТГ



Выброс
кортикостероидов
в ответ на стресс



Голубоватое ядро



Выделение
ацетилхолина,
норадреналина,
дофамина



Стессорные
поведенческие
реакции

Каким путем реализуется гипертензивное действие симпатикотонии?

- **Во-первых**, это прямые влияния СНС на ССС. Они проявляются усилением сократительной способности миокарда с увеличением ударного индекса и ЧСС. В итоге этих изменений происходит увеличение СИ.
- Симпатикотония приводит к повышению тонуса сосудов сопротивления с увеличением ОПСС и тонуса вен. Повышение тонуса вен сопровождается уменьшением емкости венозного русла с увеличением венозного возврата крови к сердцу и повышением СИ.

- **Во-вторых**, в реализации гипертензивного действия симпатикотонии большое значение имеют опосредованные эффекты СНС.
- Наиболее существенным является неблагоприятное воздействие катехоламинов на эндотелий, проявляющееся в торможении синтеза NO и усилении образования эндотелина-1, приводящего к повышению ОПСС.
- Симпатикотония сопровождается увеличением реабсорбции натрия, что связано с непосредственным действием на почечный эпителий и уменьшением кровотока в мозговом слое почек.

• Эти процессы формируются на первой стадии гипертонической болезни, которая называется транзиторной

(преходящей) и клинически характеризуется непродолжительными эпизодами повышения АД.

• В дальнейшем снижается лабильность и появляется инертность нервных структур, составляющих сосудодвигательный центр, и развивается вторая стадия болезни - стабильная.

- В происхождении стабильного повышения тонуса сосудов имеют значение формирующиеся в этой стадии **«порочные круги»**.
- В результате повышения АД развивается **парабиоз барорецепторов** сосудов и **выпадает их тормозный контроль над нейронами сосудодвигательного центра**. В итоге тонус сосудов повышается еще сильнее.
- **Гипоксическая стимуляция аденогипофиза** реализуется в **секреции АКТГ** и, следовательно, повышении содержания в крови гормонов коры надпочечников (минерало- и кортикостероидов).

- Спазм сосудов приводит к гипоксии юктагломерулярного аппарата почек и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
- Поэтому высокий тонус сосудов поддерживается продолжительное время.
- В механизме гипертонии также играет роль повышение чувствительности стенки сосудов к катехоламинам (КА), и даже небольшие дозы адреналина оказывают выраженный вазоконстрикторный эффект.
- Нарушения кинетики натрия на уровне "нервное окончание - синаптическая щель" проявляются в снижении способности нервных окончаний к обратному захвату норадреналина, что обеспечивает более длительный контакт норадреналина с рецепторами.

- Конечным звеном этого патологического процесса является **изменение функциональной активности ионотранспортирующих систем плазматической мембраны, что ведет к перегрузке клеток ионами кальция и патологическому повышению тонуса кровеносных сосудов.**
- Такая концепция патогенеза артериальной гипертензии была выдвинута Ю.В.Постновым и С.Н.Орловым, которые назвали ее **мембранной концепцией.**

Повышение
длительное АД



парабиоз
барорецепторов



растормаживание
сосудодвигательного
центра



Повышение тонуса
сосудов



Гипоксическая
стимуляция почек



Активация РААС



Нарушение кинетики
натрия и кальция в клетке



Гипоксическая
стимуляция
аденогипофиза



Секреция АКТГ



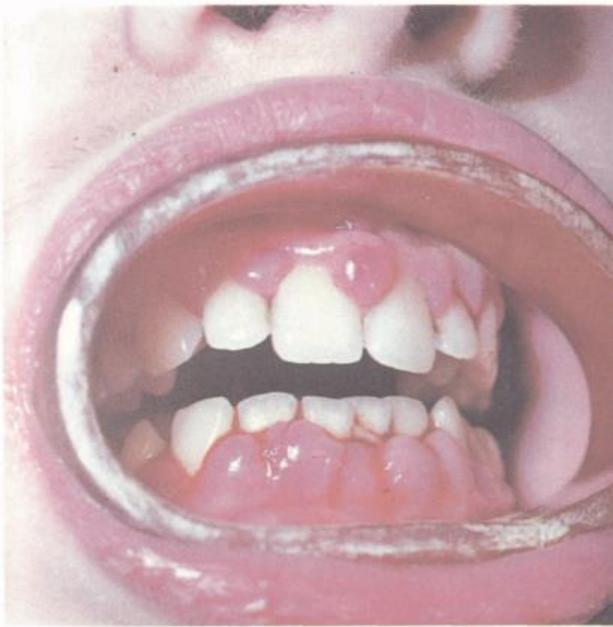
Повышение
чувствительности к
катехоламинам



- **Третья стадия гипертонической болезни - стадия органических изменений.**
- В начале этой стадии можно обнаружить гипертрофию левого желудочка.
- В дальнейшем развивается кардиосклероз и присоединяется сердечная недостаточность.
- Со стороны внутренних органов отмечаются ишемические повреждения, которые индуцированы морфологическими изменениями стенки сосудов (гиалиноз, склероз, атеросклероз).
- Наиболее характерным является повреждение паренхимы почек с развитием хронической почечной недостаточности, задержкой жидкости в организме и прогрессированием АГ.

Изменения в полости рта при эндокринных заболеваниях

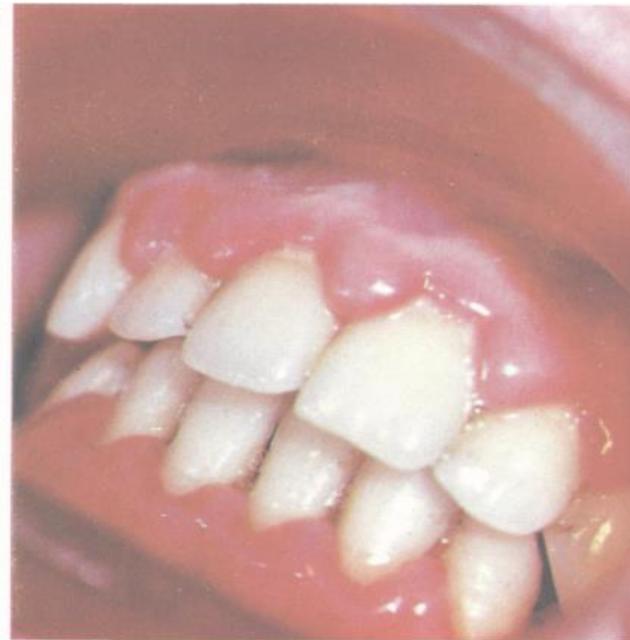
- **Ювенильный (юношеский) гингивит**
встречается у юношей и девушек в период полового созревания, при нарушении менструального цикла, при аменорее и дисменорее.
- Развитию гингивита такого происхождения способствуют различные местные раздражители: зубные отложения, скученность зубов.
- Заболевание проявляется различной степенью гипертрофии десневых сосочков, преимущественно возле передней группы нижних зубов.



а



б



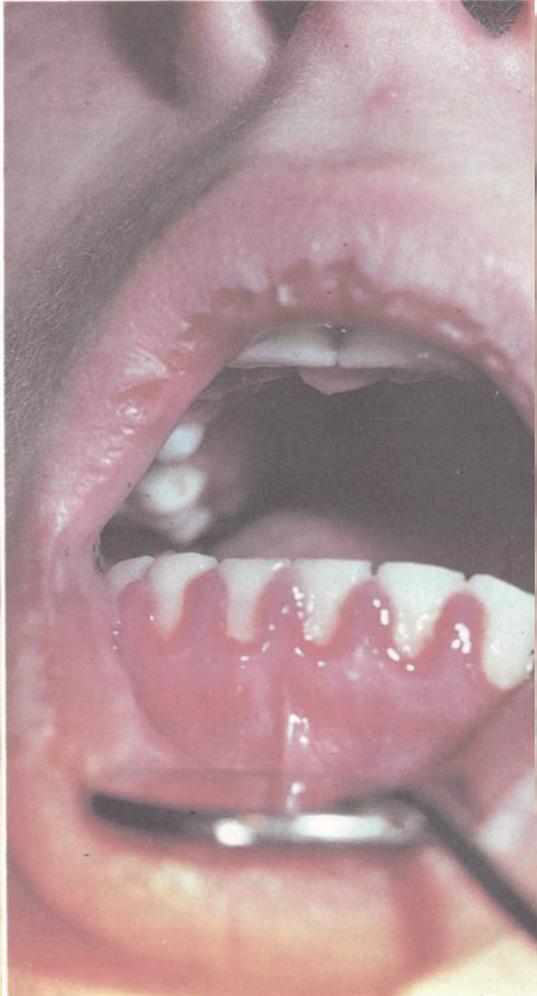
в

Ювенильный (юношеский) гингивит (а-в).

в - Отек и значительная гипертрофия десневого края и десневых сосочков. Гиперемированная слизистая оболочка

- **Гингивит беременных** проявляется гипертрофией десневых сосочков и образованием «ложных» пародонтальных карманов.
- Иногда гипертрофированные сосочки достигают режущего края коронок или жевательной поверхности зубов, что вызывает кровоточивость при жевании пищи.
- После родов десна может нормализоваться, но в некоторых случаях (при наличии поддесневого зубного камня) явления гипертрофии не проходят.

- Гранулирующая форма характеризуется разрастаниями десневых сосочков.
- Они становятся резко отечными, темно-красного цвета, болезненными, кровоточат при незначительном раздражении.
- Нередко у края десневых сосочков появляются разрастания грануляционной ткани и четко выраженные участки десквамации эпителия, которые по своему виду напоминают эрозии - десквамативный гингивит .
- Обнаженные участки резко болезненны, появляется чувство жжения, затрудняется прием пищи.
- Процесс нередко принимает диффузный характер, разрастание напоминает вид губки.



- а — незначительная гипертрофия десневых сосочков; они ярко-красного цвета с закругленными вершинами;***
- б — гиперемия слизистой оболочки десневого края, увеличение десневых сосочков за счет разрастания грануляционной ткани;***
- в — гипертрофия десневого края (с преобладанием фиброзной ткани) через год после беременности.***



**Гипертрофический гингивит
(гранулирующая форма).**

**Разрастание грануляционной ткани
десневых сосочков**



***Десквамативный гингивит (доброкачественная
пузырчатка).***

*резкая гиперемия слизистой оболочки десны и неизмененных
межзубных сосочков*



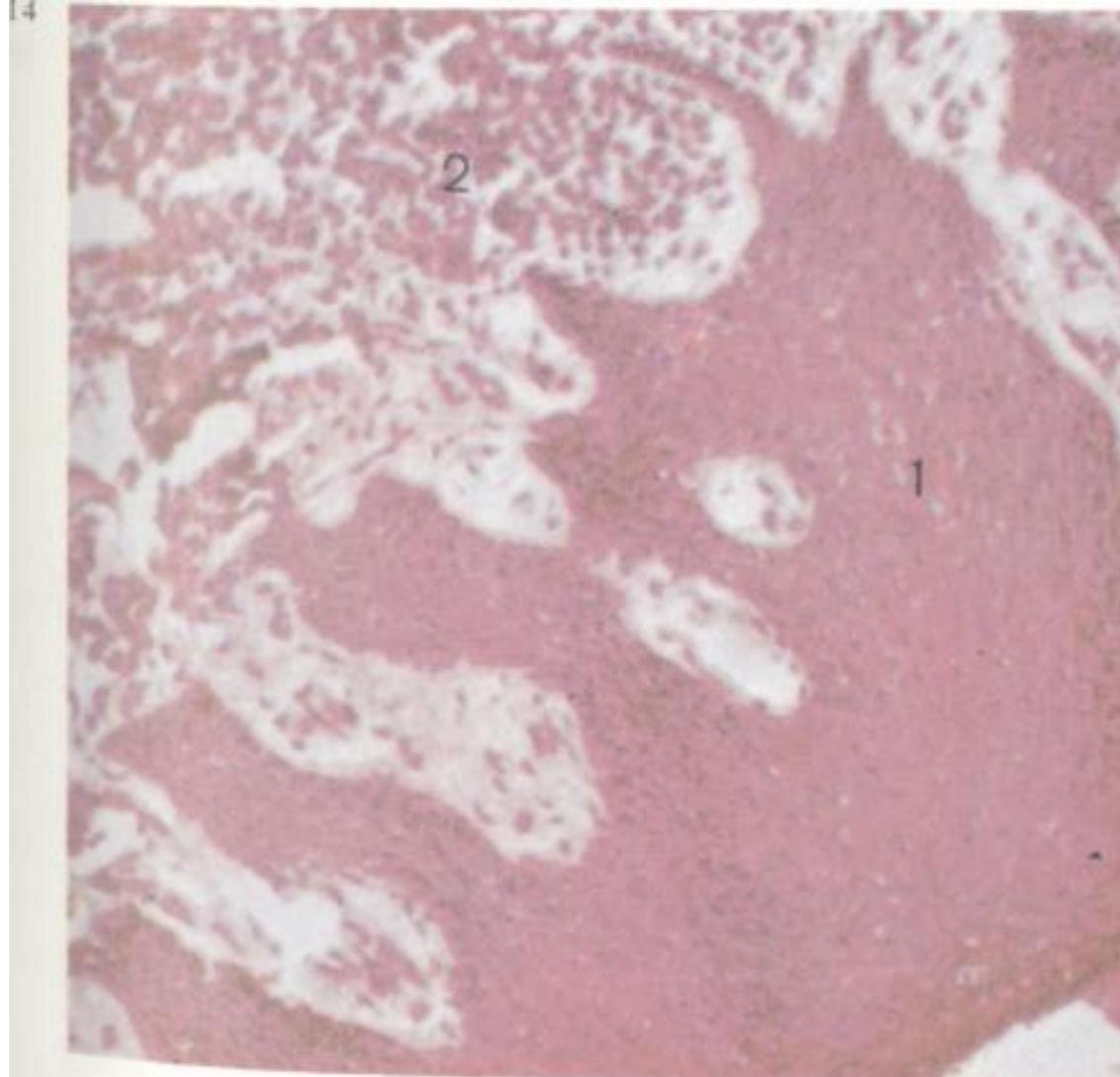
**Десквамативный
гингивит
(доброкачественная
пузырчатка).**

*резкая гиперемия и
отек слизистой
оболочки десны и
гипертрофирован-
ных межзубных
сосочков.*

- **Фиброзная форма** гингивита характеризуется значительным утолщением десен; они безболезненны, нормального или бледно-розового цвета. Грануляции не кровоточат и не разрастаются. Заболевание прогрессирует медленно.
- Патогистологическое исследование выявляет гиперплазию эпителия. На фоне элементов хронического воспаления отмечаются уменьшение количества клеточных элементов, разрастание сосудов и увеличение волокнистых структур



***Гипертрофический гингивит (фиброзная форма).
Гипертрофия и уплотнение десневого края и десневых
сосочков.***



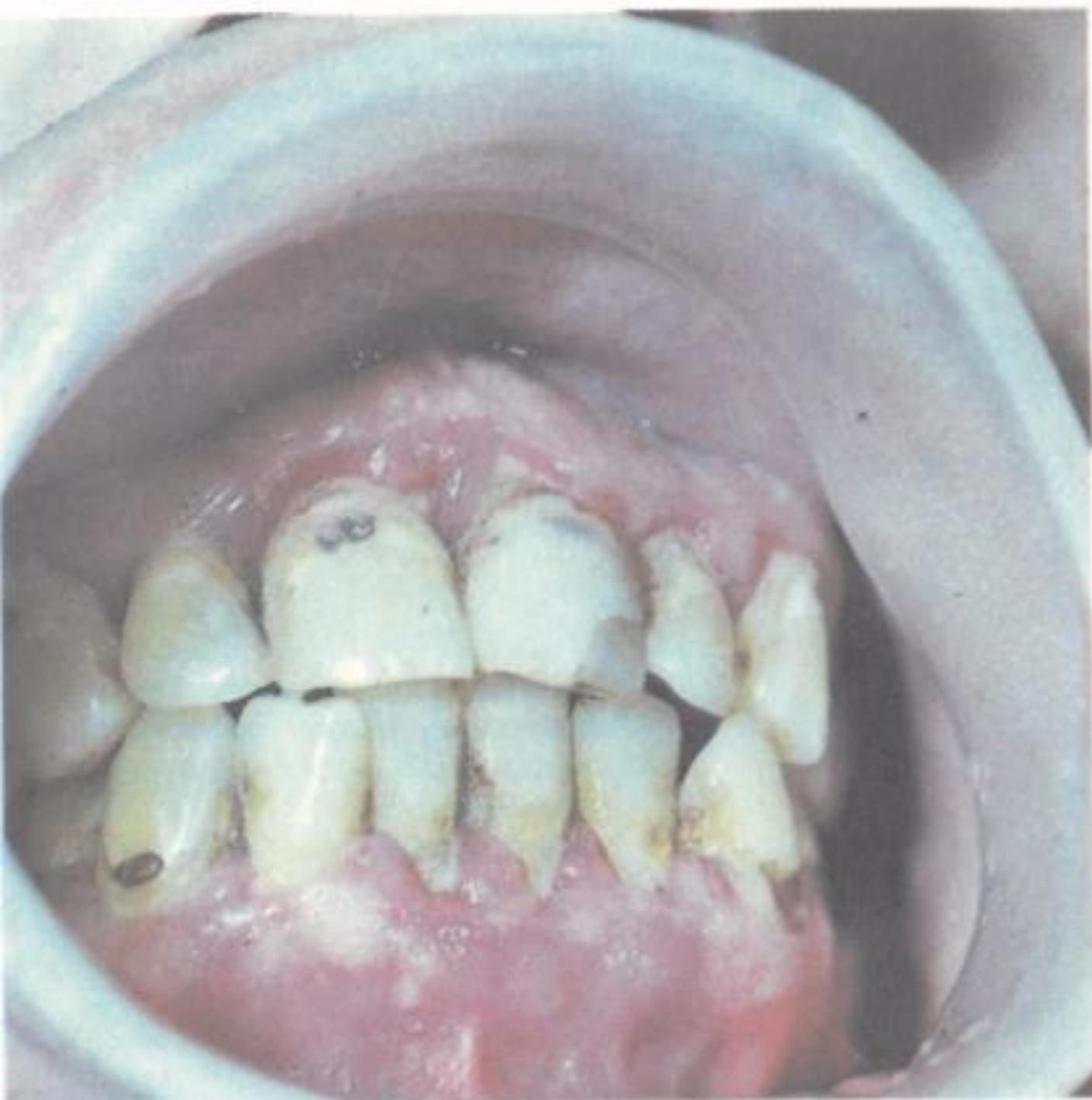
Патогистологическая картина при гипертрофическом гингивите. Акантоз (1), в собственной пластинке слизистой оболочки круглоклеточный инфильтрат (2). Микрофотография. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 9, ок. 10.

- **Сахарный диабет** характеризуется нарушением углеводного обмена, на фоне которого возникают изменения в полости рта.
- Появляются сухость во рту, гиперемия слизистой оболочки, развивается гингивит с образованием пародонтальных карманов
- Кроме того, на фоне трофических расстройств, вызванных нарушением обмена веществ в организме, в полости рта могут возникать трофические язвы.



Диабет.

Гиперемия, отек слизистой оболочки десны, гипертрофия десневых сосочков за счет разрастания грануляционной ткани.



**Диабет.
Застойная
гиперемия,
отек
слизистой
оболочки
десны,
обилие
зубных
отложений.**

Вывод:

- Таким образом, эндокринопатии развивающиеся как общие нарушения всегда имеют локальные проявления, например в нарушении строения и функций органов и тканей челюстно-лицевой области.

Список литературы для самостоятельного изучения темы

1. Литвицкий П. Ф. Патолофизиология : учебник для мед. вузов / Литвицкий П. Ф. . - 4-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2007 . - 493 с. : ил.. – Режим доступа: ЭБС «Консультант студента»
2. Патолофизиология : учебник для студ., обучающихся по спец.: "Леч. дело", "Педиатрия", Медико-профилактич. дело", "Стоматология", "Сестр. дело", "Мед. биохимия", "Мед. биофизика", "Мед. кибернетика" / [авт. кол.: А. И. Воложин, Г. В. Порядин и др.] . - 3-е изд., стер. . - М. : Академия , 2010 . - 304 с.: ил. . - Высшее профессиональное образование.
3. Долгих В. Т. Патолофизиология обмена веществ : (избр. лекции) / Долгих В. Т. . - 2-е изд., перераб. и доп. . - М. : Мед. кн. ; Н. Новгород : Изд-во НГМА , 2002 . - 153 с. . - Учебная литература для студентов медицинских вузов. Все факультеты .