

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.*

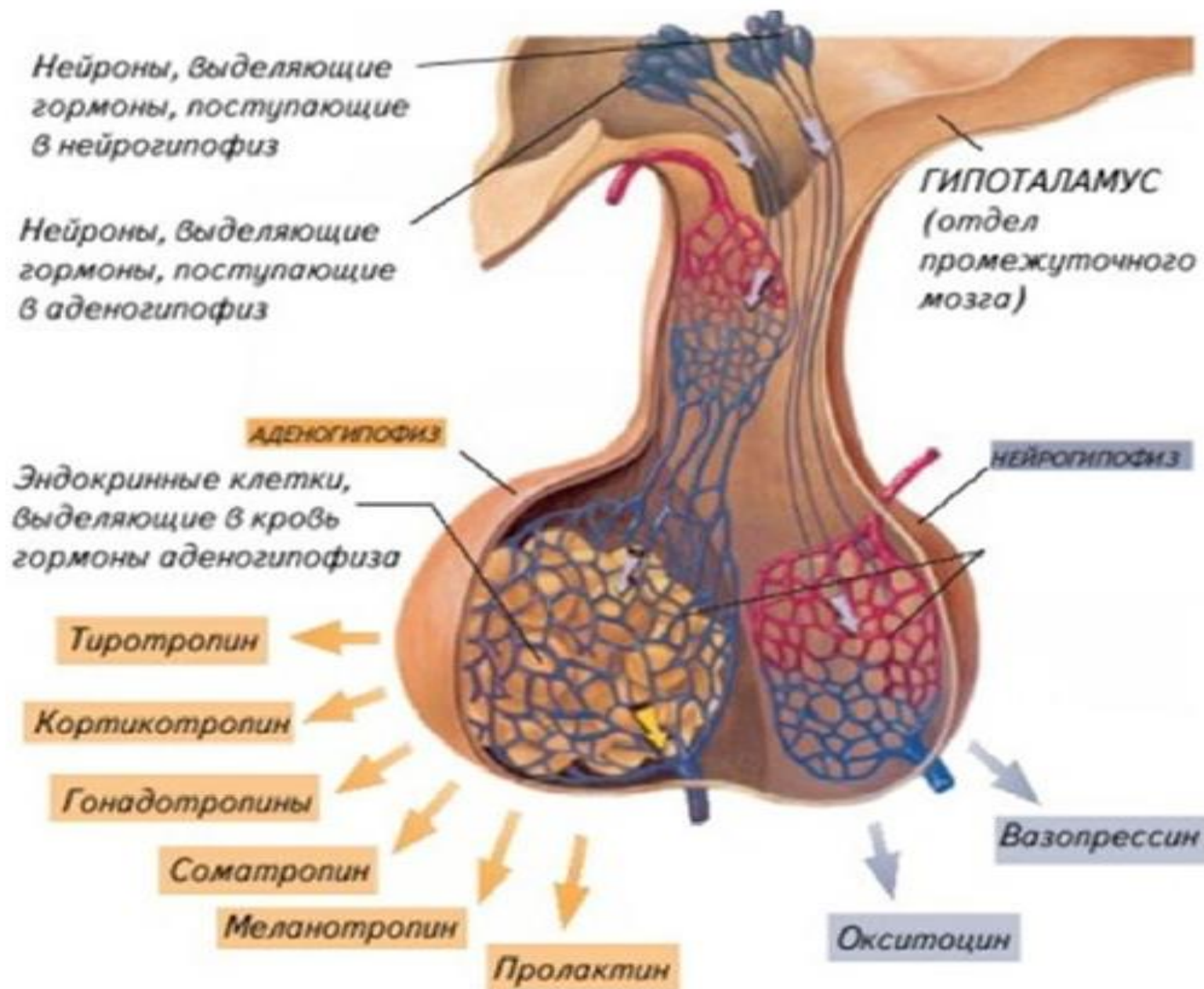
пример

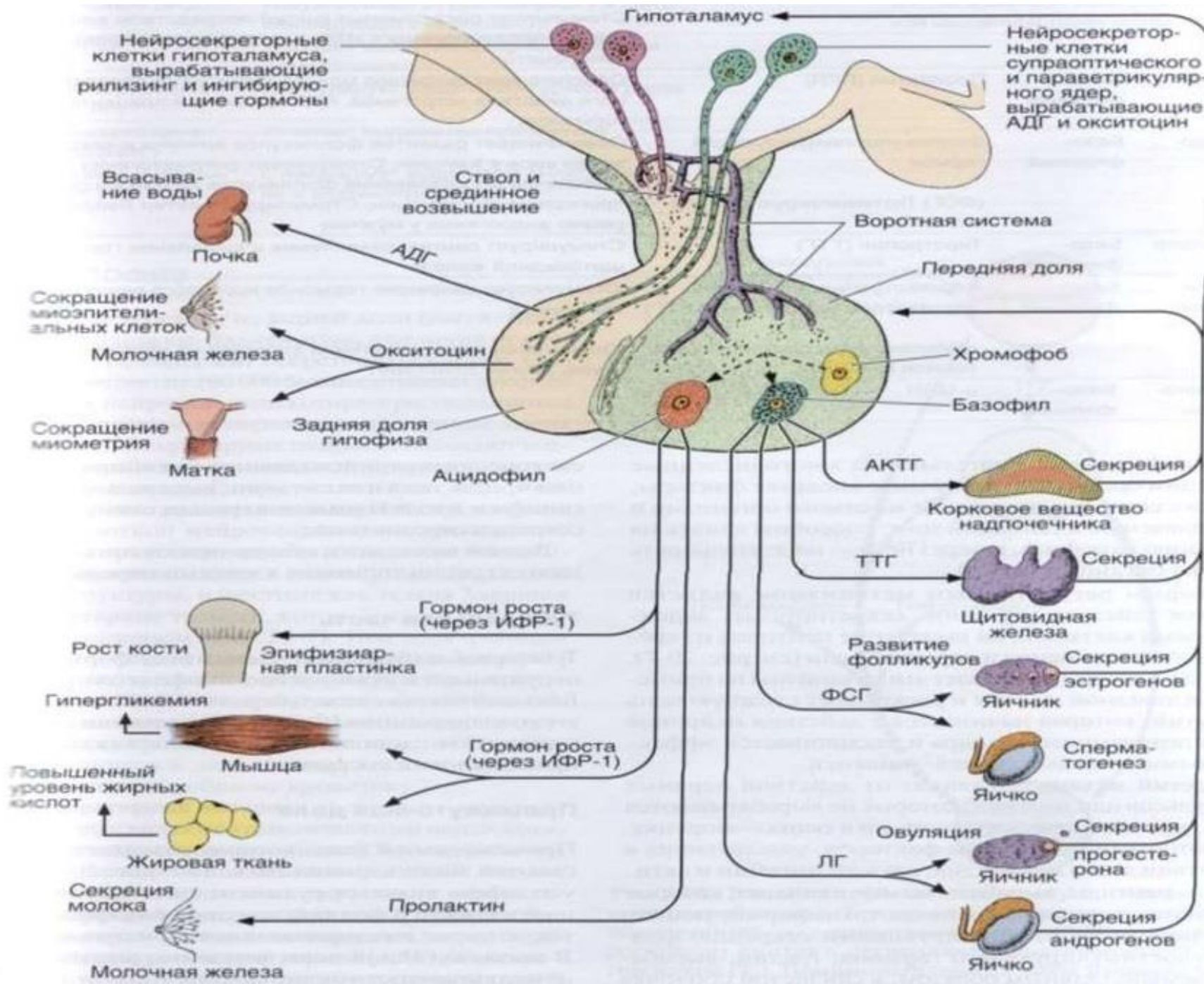
- Психоэмоциональный стресс через кортиколиберины гипоталамуса усиливает выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ), а последний стимулирует активность глюкокортикоидной функции надпочечников.
- Глюкокортикоиды в свою очередь могут угнетать выработку кортиколиберина и АКТГ.

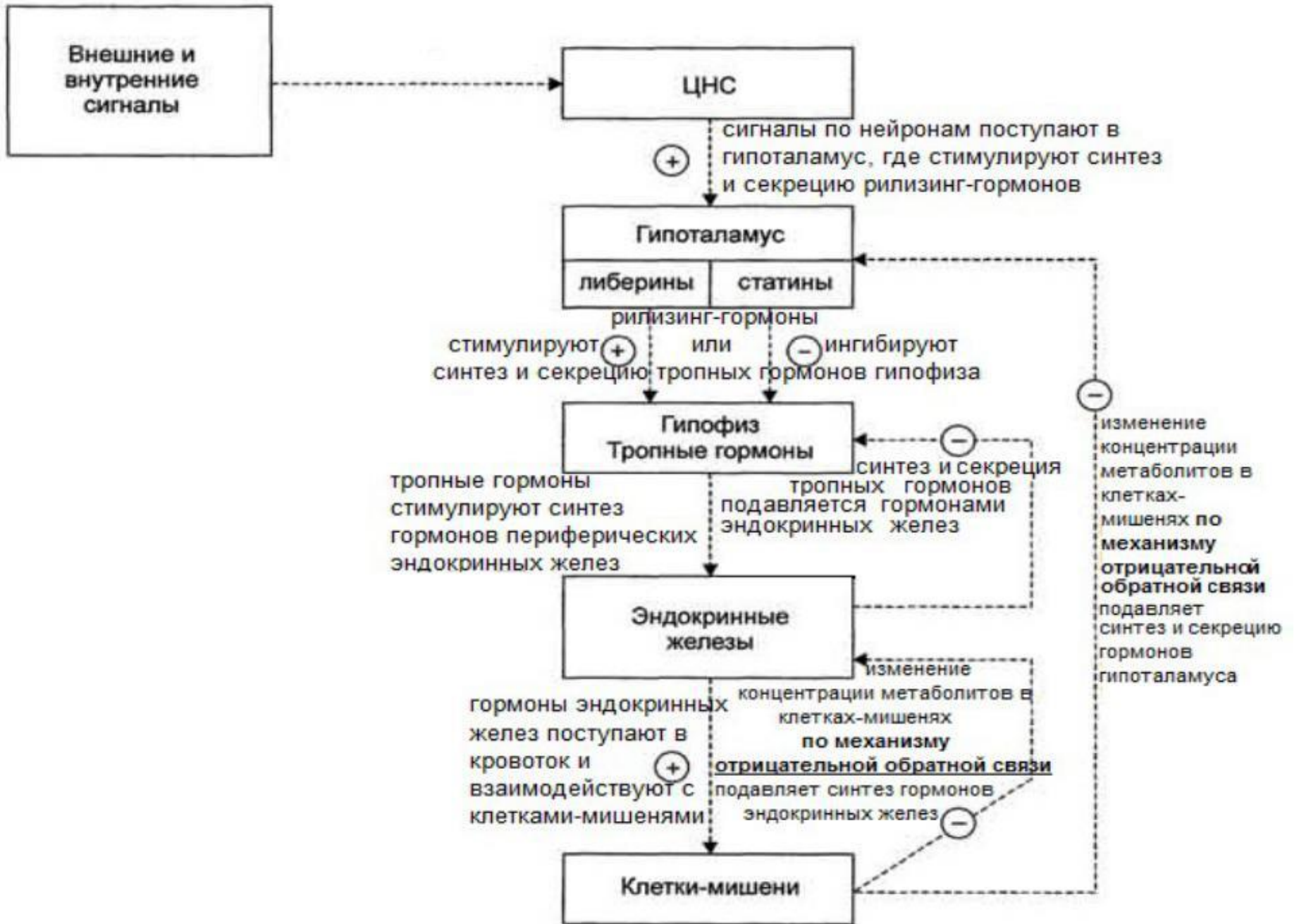
пример

- 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.

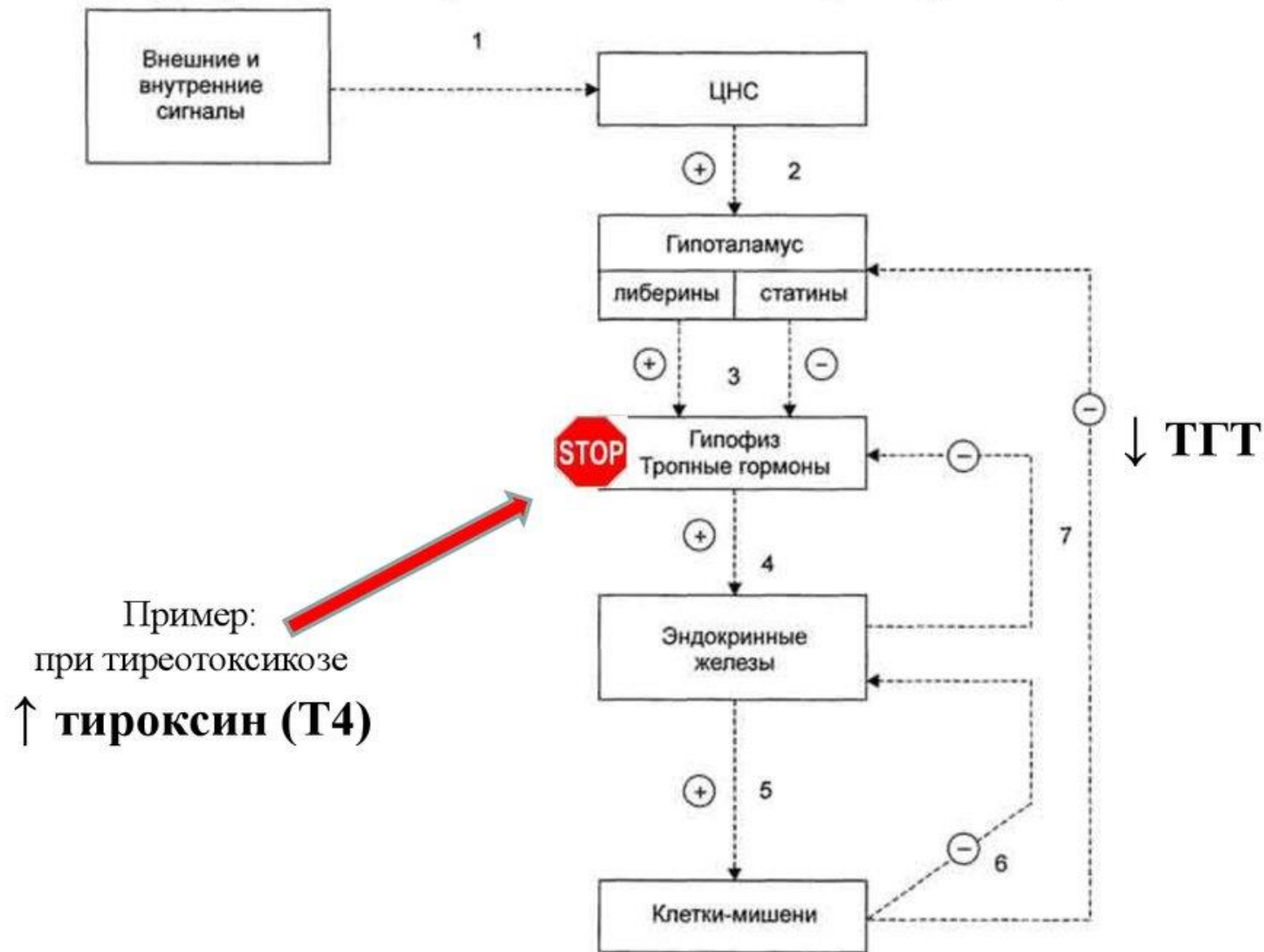
- В системе нейроэндокринных отношений прямые и обратные положительные и отрицательные связи обеспечивают оптимальный баланс гормонов и поддержание гомеостаза.







Иерархия гормональной регуляции



Внутрисистемные эндокринные связи

- моноглангулярные,
- плюриграндулярные
- межгормональные отношения

- **Моноглангулярные** 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

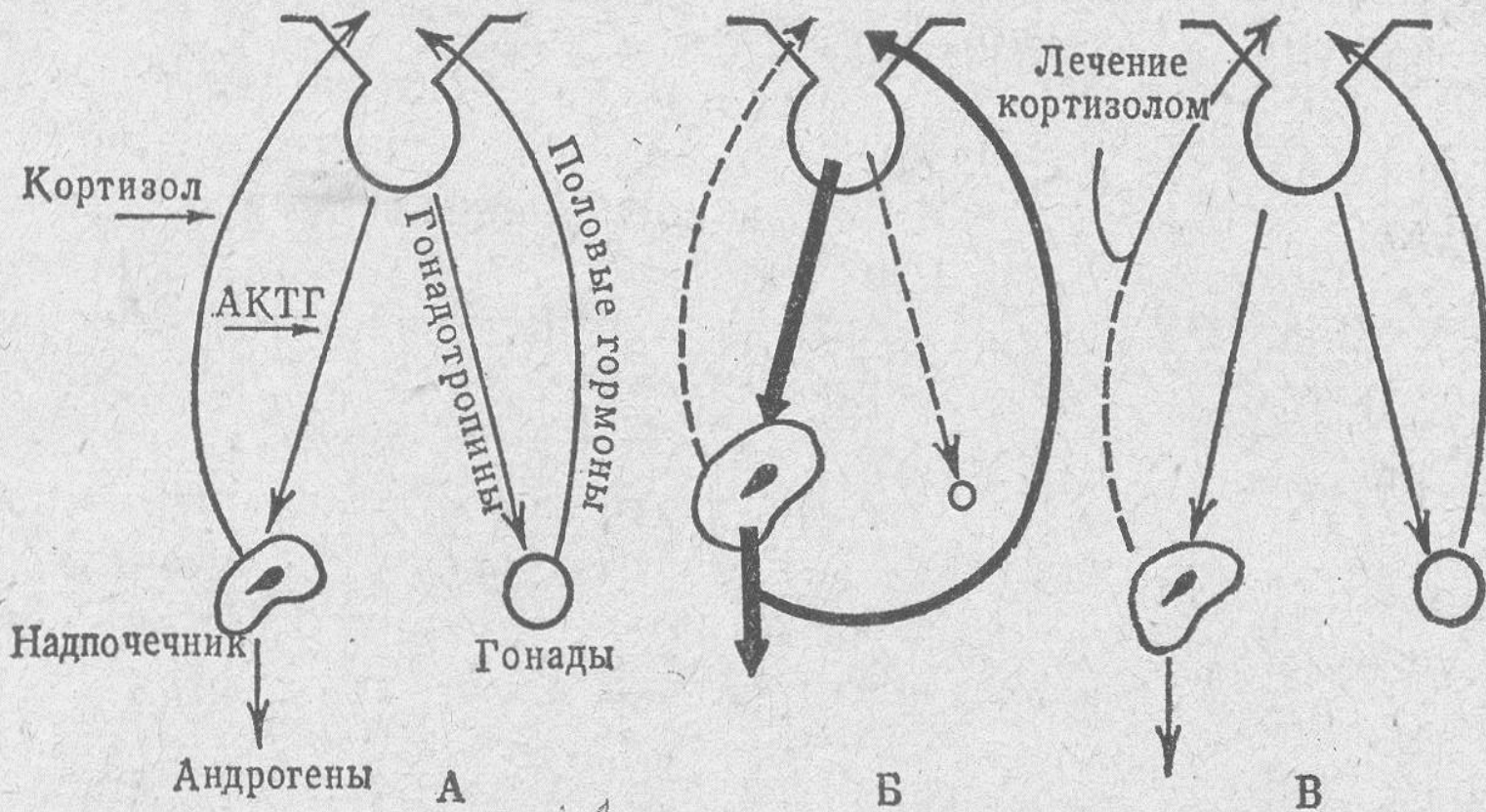


Рис. 117. Механизм атрофии половых желез при врожденном адреногени-
тальном синдроме и механизм лечебного действия кортизола.

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.

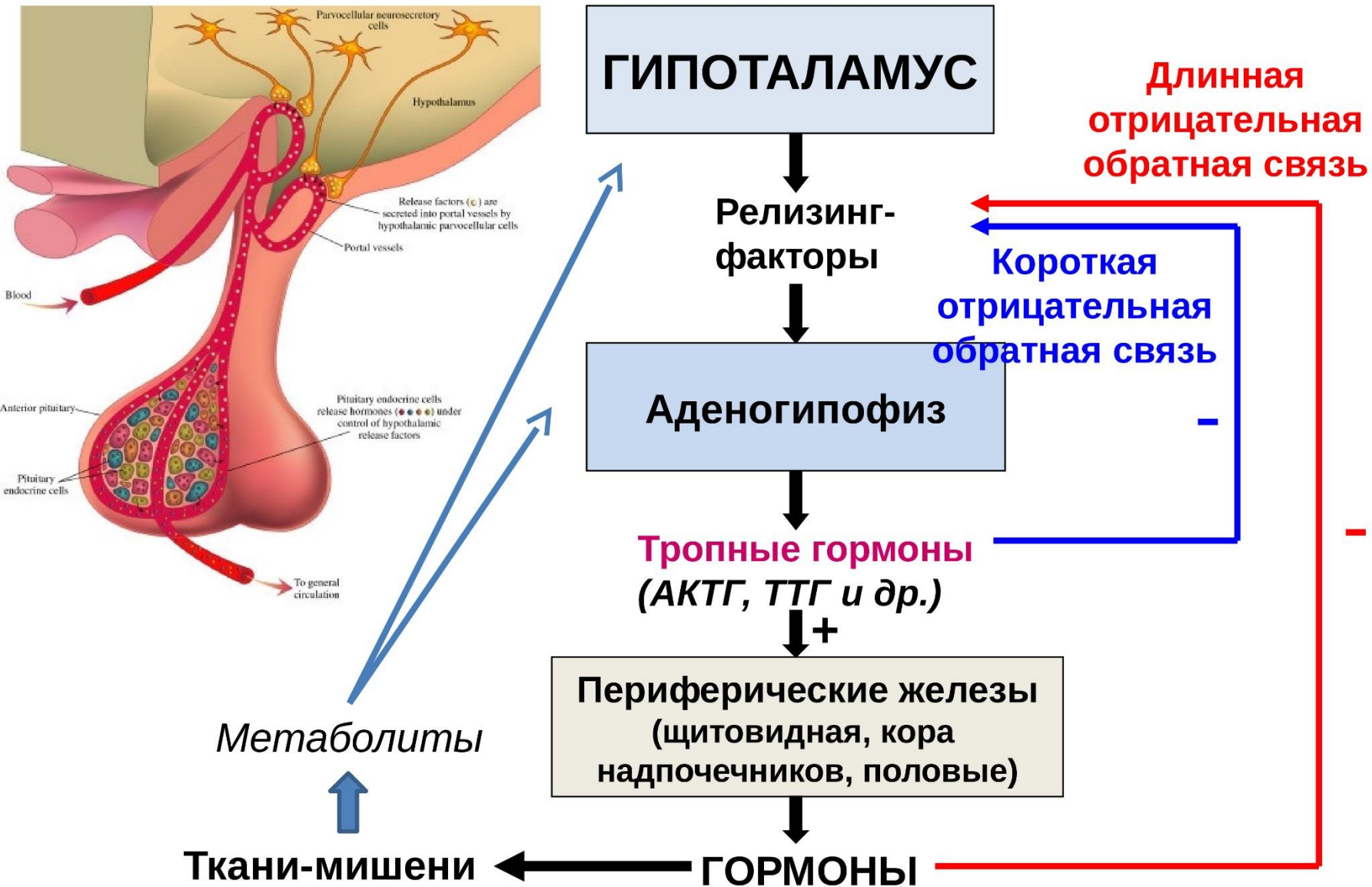
- Часть синтезированных тропных гормонов поступает не в общий кровоток, а сразу непосредственно в гипоталамус через сеть мелких коллатеральных сосудов (ингибируя синтез либеринов и усиливая процесс образования статинов).
- В ряде случаев эти сосуды могут относительно легко сдавливаться (или спазмироваться) 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

Паравентрикулярный
гипоталамус

Голубоватое ядро



Симпатическая
активация

Высвобождение АКТГ

Выделение
ацетилхолина,
норадреналина,
дофамина

↑ АД, ЧСС

Выброс
кортикостероидов
в ответ на стресс

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

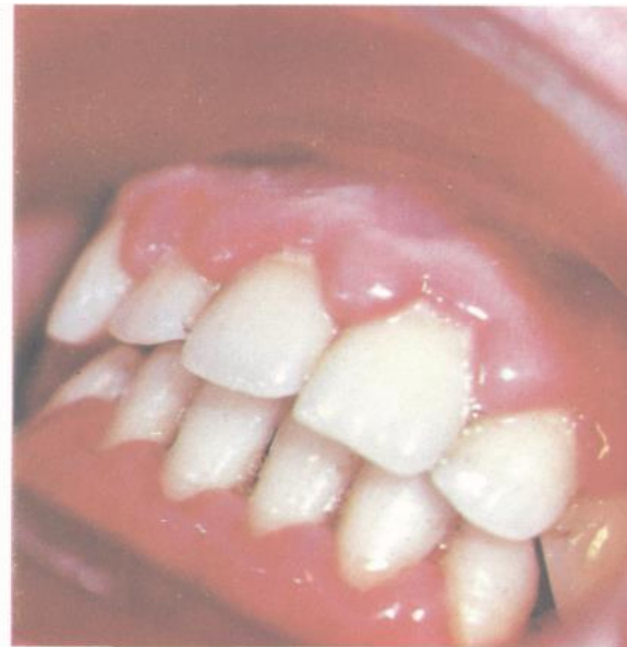
- *Ювенильный (юношеский) гингивит*
встречается у юношей и девушек в период полового созревания, при нарушении менструального цикла, при аменорее и дисменорее.
- Развитию гингивита такого происхождения способствуют различные местные раздражители: зубные отложения, скученность зубов.
- Заболевание проявляется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



а



б



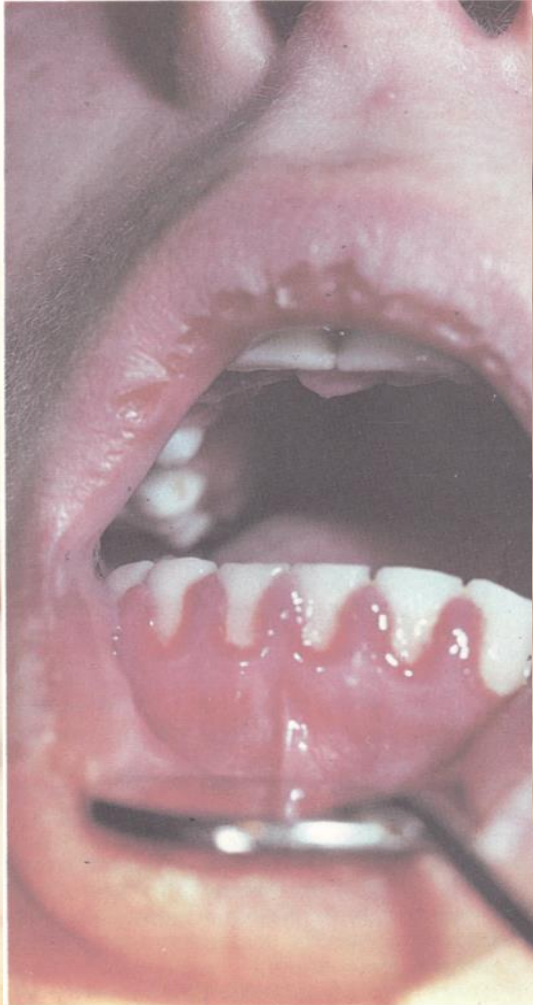
в

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*



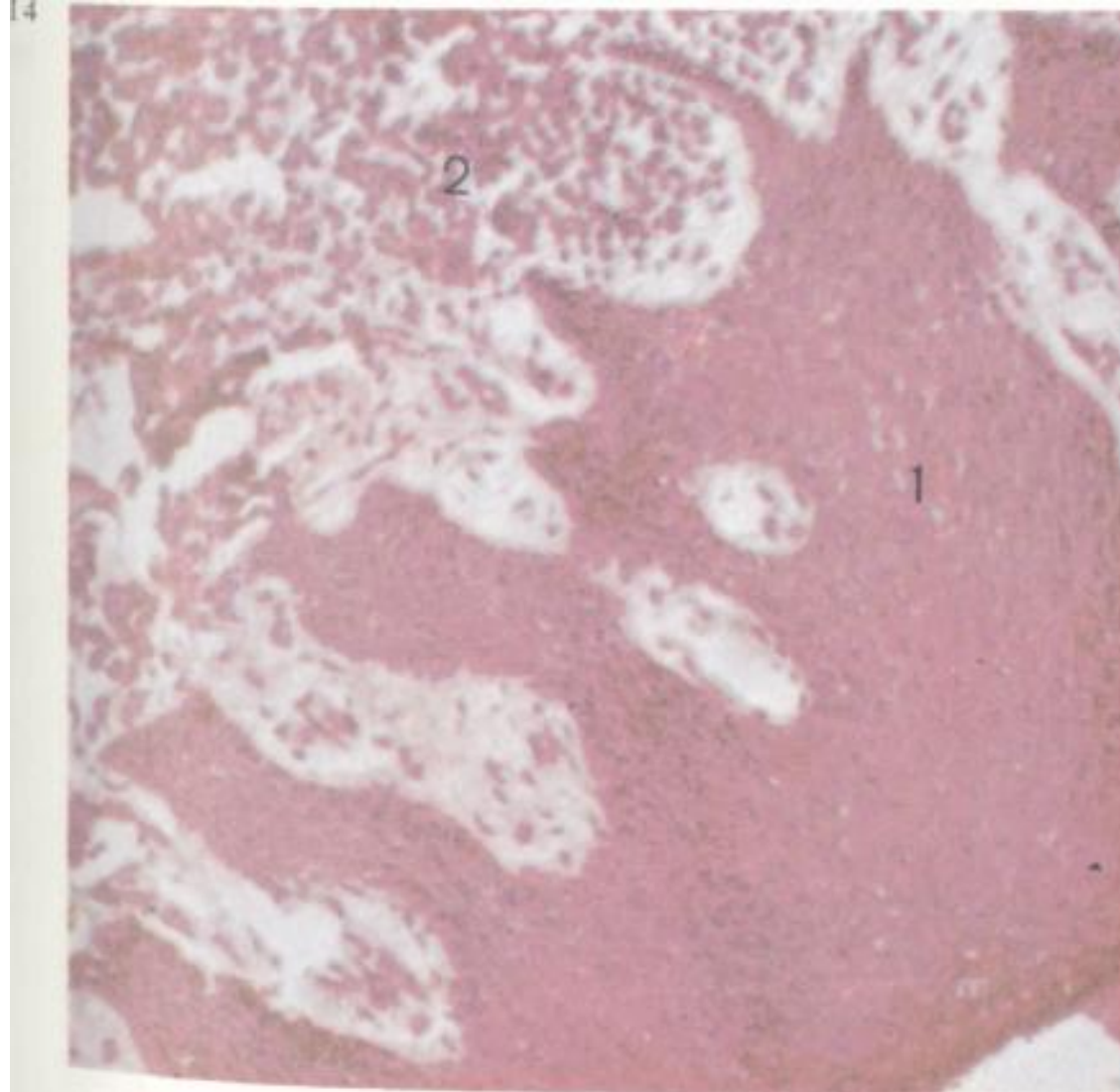
**Десквамативный
гингивит
(доброкачественная
пузырчатка).**

*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.***



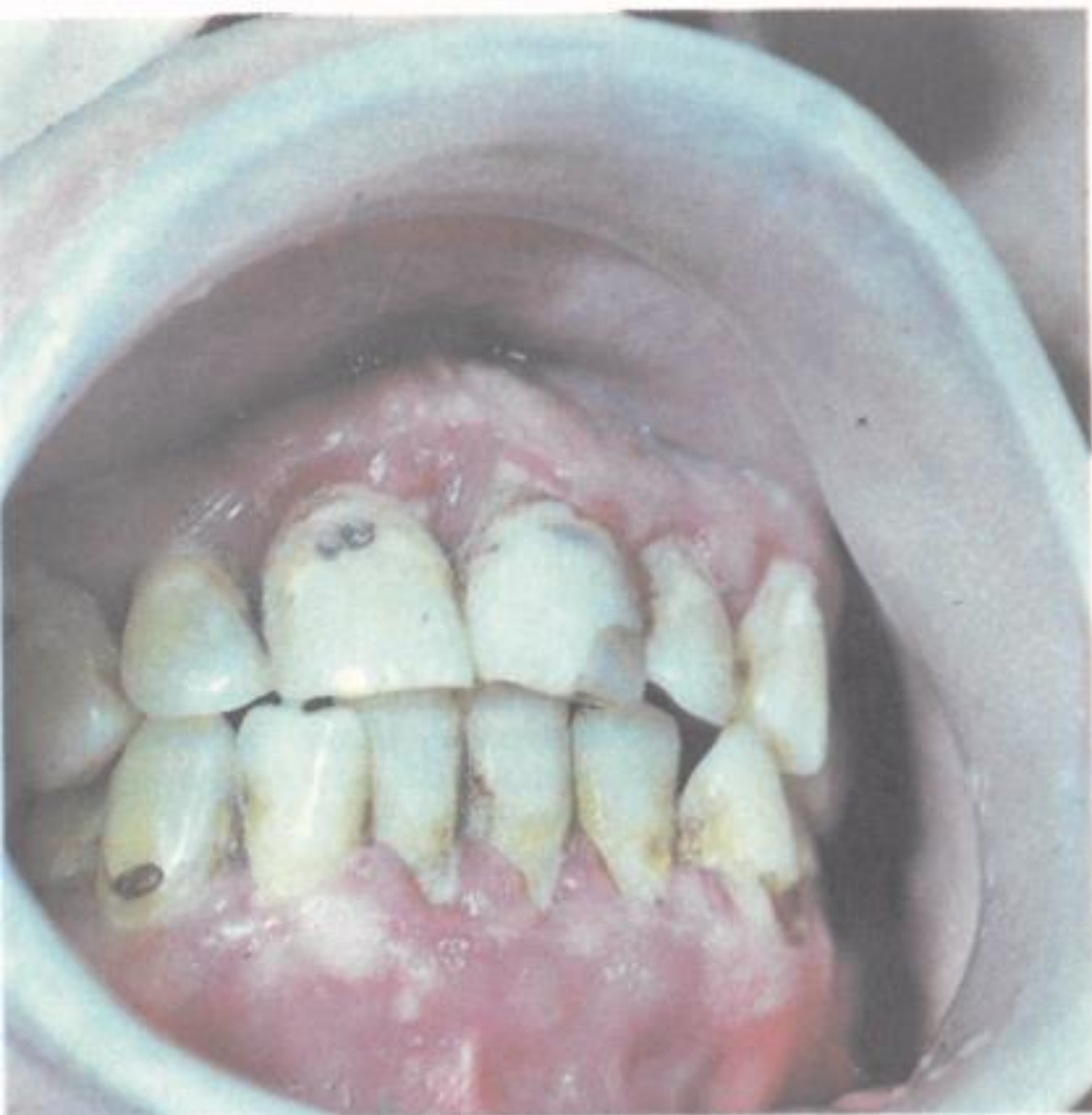
Патогистологическая картина при гипертрофическом гингивите. Акантоз (1), в собственной пластинке слизистой оболочки круглоклеточный инфильтрат (2). Микрофотография. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 9, ок. 10.

- **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 .