

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**О.Л. Носарева, Е.А. Степовая, Е.В. Шахристова**

# **БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ**

Учебное пособие  
для студентов лечебного и педиатрического факультетов

Томск  
Издательство СибГМУ  
2021

УДК 577.17(075.8)  
ББК 28.072я73  
Н 840

**Носарева, О.Л. Биохимические функции гормонов:**  
Н 840 учебное пособие / О.Л. Носарева, Е.А. Степовая, Е.В. Шахри-  
стова. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2021. – 73 с.

Учебное пособие подготовлено в рамках дисциплины «Биохимия» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по основным профессионально-образовательным программам – программам специалитета «Лечебное дело» и «Педиатрия».

Пособие способствует формированию профессиональных компетенций: определять особенности обмена гормонов у здорового человека и при патологии, выявлять у пациента основные патологические состояния, симптомы, синдромы заболеваний, нозологические формы, способствовать процессу понимания, усвоения, запоминания и творческого применения теоретических знаний, развить логическое, клиническое мышление.

Составлено в соответствии с курсом лекций и практических занятий по дисциплине «Биохимия» (раздел «Гормональная регуляция обмена веществ и функций организма») для студентов лечебного и педиатрического факультетов.

УДК 577.171.5(075.8)  
ББК 28.072я73

**Рецензент:**

**Юнусова Н.В.** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета.

*Учебное пособие утверждено и рекомендовано к печати учебно-методической комиссией лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 109 от 8 октября 2020 г.).*

© Издательство СибГМУ, 2021  
© Носарева О.Л., Степовая Е.А., Шахристова Е.В., 2021

## **ВВЕДЕНИЕ**

Биохимия является фундаментальной наукой, изучающей структуру веществ, которые содержатся в живых организмах, метаболические пути и способы их регуляции, а также энергетическое обеспечение процессов, происходящих в клетке и организме в норме и при патологии. В основе изучения биохимии лежит изучение молекулярных механизмов функционирования клеток и систем организма. Понимание этих механизмов необходимо для определения нарушений метаболизма, приводящих к формированию патологических процессов.

Материал настоящего учебного пособия содержит фундаментальные аспекты основ медицинской биохимии и помогает успешно самостоятельно подготовиться к семинарским и практическим занятиям (раздел «Гормональная регуляция обмена веществ и функций организма»).

Структура и содержание данного учебного пособия отражают многолетний опыт преподавания на кафедре биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России дисциплины «Биохимия» на лечебном и педиатрическом факультетах.

# **БИОХИМИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

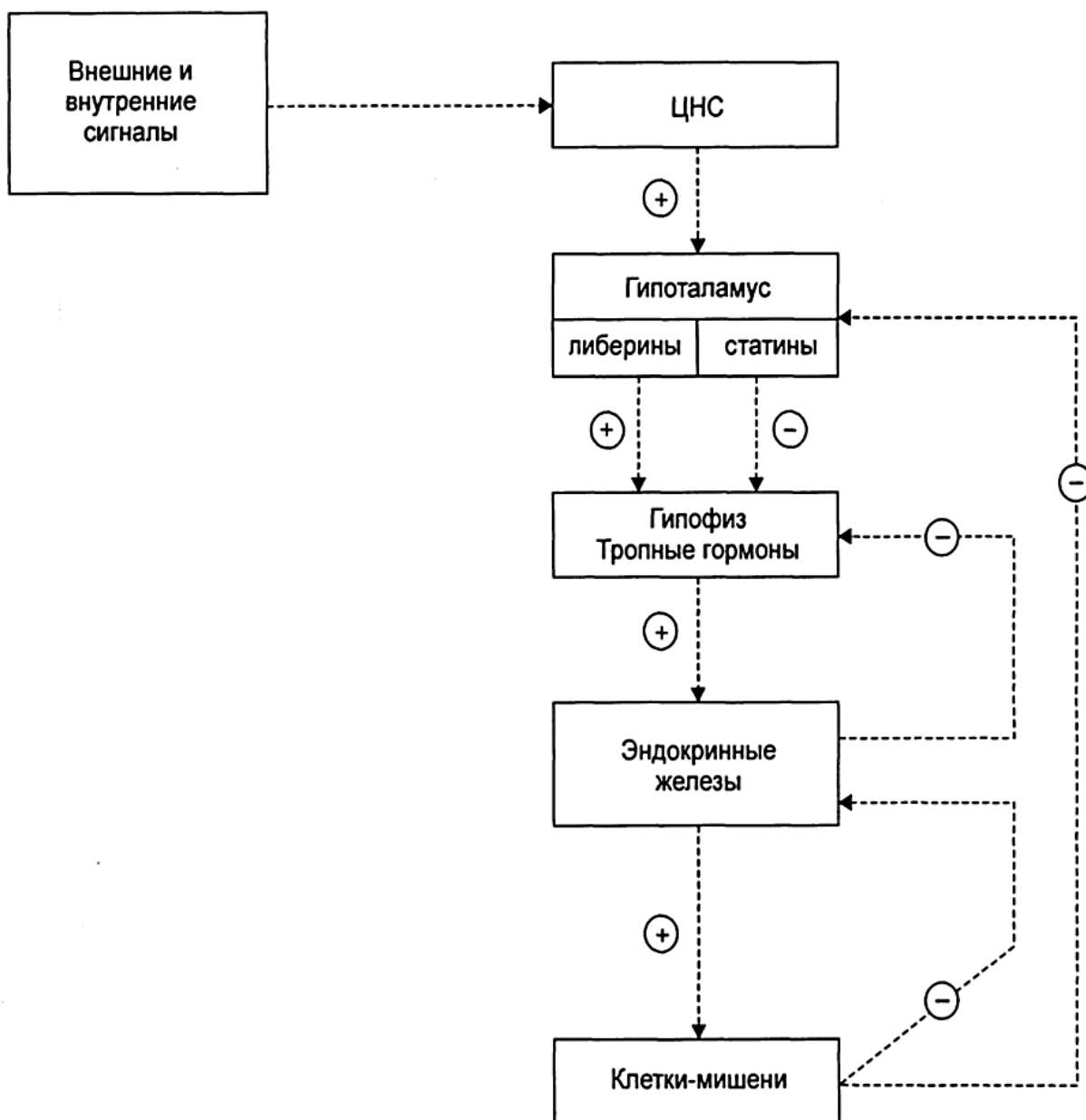
Для нормального функционирования организма человека необходима взаимосвязь между клетками, тканями и органами. Эта взаимосвязь осуществляется с помощью 4-х основных систем регуляции и обеспечивается передачей сигнала через кровь (гормоны) и через нервную систему (нейромедиаторы):

1. Центральная и периферическая нервная система – через нервные импульсы и нейромедиаторы.
2. Эндокринная система – через эндокринные железы и гормоны, которые оказывают действие на свои мишени.
3. Паракринная и аутокринная системы – через секрецию различных соединений, которые секретируются в межклеточное пространство и взаимодействуют с рецепторами близлежащих клеток или с рецепторами этой же клетки.
4. Иммунная система – через продукцию специфических белков.

## **Иерархия регуляторных систем:**

- I. Нервная система, включает нейроны, глиальные клетки, нервные волокна, синапсы, медиаторы и т.д.
- II. Эндокринная система, включает железы внутренней секреции, продуцирующие гормоны.
- III. Внутриклеточный уровень, включает изменение метаболизма клеток с помощью механизмов:
  1. Трансмембранный перенос веществ.
  2. Изменение активности ферментов.
  3. Изменение количества ферментов путем индукции или репрессии их синтеза или их распада.

Регуляция уровня гормонов в организме человека осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Изменение скорости метаболических реакций в клетках-мишенях подавляет синтез гормонов в эндокринных железах. Продукция тропных гормонов гипофизом подавляется гормонами периферических эндокринных желез (*рис. 1*).



*Рис. 1.* Иерархия регуляторных систем. Механизм отрицательной обратной связи подавления выработки гормонов

**Гормоны** (от греч. hormao – привожу в движение, побуждаю) – это вещества органической природы, которые вырабатываются в клетках желез внутренней секреции, поступая в кровь, переносятся к органам-мишеням, регулируют обмен веществ и развитие организма. Термин «гормон» был впервые введен в 1905 году учеными физиологами У. Бейлиссом и Э. Старлингом.

Любой гормон является центральным звеном сложной системы гормональной регуляции. Молекулы-гормоны синтезируются в виде предшественников – прогормонов и депонируются в специализирован-

ных клетках эндокринных желез. Затем по мере метаболической необходимости гормоны выделяются в кровоток. Большинство гормонов переносится в виде комплексов с белками плазмы, причем связывание с переносчиками носит обратимый характер. Гормоны разрушаются с помощью системы биотрансформации в основном в печени и выводятся из организма экскреторной системой, обычно почками. Все перечисленные процессы влияют на концентрацию гормонов и осуществляют контроль за передачей сигналов.

Для приема гормонального сигнала в органах-мишенях находятся клетки, несущие рецепторы, способные связывать гормоны. После связывания гормонов с рецепторами, осуществляется передача информации (сигнала) в клетке, и запускается цепь биохимических реакций, определяющих клеточный ответ на действие гормона.

#### **Биологические признаки гормонов:**

1. Высокая биологическая активность, действуют в очень малых дозах ( $10^{-7}$ – $10^{-12}$  моль).
2. Высокая специфичность биологического действия.
3. Дистантность действия.
4. Изменяют скорость ферментативных реакций, не являясь ни ферментами, ни их кофакторами или коферментами.
5. Кратковременность действия.

**Железы**, которые выделяют гормоны, делятся на **центральные** (гипоталамус, гипофиз, эпифиз) и **периферические** (мозговой слой и кора надпочечников, поджелудочная, щитовидная, паращитовидная, половые железы).

#### **Классификация гормонов:**

- I. По химической природе (*табл. 1*):
  1. Белково-пептидные гормоны:
    - а) пептиды (вазопрессин, окситоцин, соматостатин);
    - б) простые белки (инсулин, СТГ);
    - в) сложные белки – гликопротеины (ТТГ, ЛГ, ФСГ).
  2. Стероиды – производные холестерина:
    - а) гормоны коры надпочечников (альдостерон, кортизол);
    - б) половые гормоны (тестостерон, эстрадиол).
  3. Производные аминокислот:
    - а) катехоламины (адреналин, норадреналин);
    - б) йодтиронины (трийодтиронин, тироксин).

*Классификация гормонов по химической природе*

<b>Гормоны, производные аминокислот</b>	<b>Белково-пептидные гормоны</b>	<b>Стероидные гормоны</b>
Адреналин Норадреналин Трийодтиронин (Т <sub>3</sub> ) Тироксин (тетрайодтиронин, Т <sub>4</sub> )	Адренокортикотропный гормон (кортикотропин, АКТГ) Гормон роста (соматотропин, СТГ) Тиреотропный гормон (тиреотропин, ТТГ) Лактогенный гормон (пролактин, ЛТГ) Лютеинизирующий гормон (лютропин, ЛГ) Фоликулостимулирующий гормон (ФСГ) Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) Хорионический гонадотропин (ХГ) Антидиуретический гормон (вазопрессин, АДГ) Окситоцин Паратиреоидный гормон (паратгормон) Кальцитонин Инсулин Глюкагон	Альдостерон Кортизол Тестостерон Эстрадиол Прогестерон

**II. По биологическим эффектам:**

- 1) гормоны, регулирующие белковый, углеводный, липидный и энергетический обмен веществ (инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол, тироксин, СТГ);
- 2) гормоны, регулирующие водно-солевой обмен (альдостерон, вазопрессин);
- 3) гормоны, регулирующие кальциево-фосфорный обмен (паратгормон, кальцитонин, кальцитриол);
- 4) гормоны, регулирующие репродуктивную функцию (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ФСГ, ЛГ);
- 5) гормоны, регулирующие функцию эндокринных желез (либерины и статины гипоталамуса, тропные гормоны гипофиза);
- 6) регуляторы, которые вызывают изменения обмена в эндокринных железах – «клеточные гормоны» (эйкозаноиды, цитокины,

гистамин, секретин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид).

III. По принадлежности к железе, которая продуцирует гормон:

- 1) гормоны гипоталамуса (тиреолиберин, кортиколиберин, гонадолиберин, соматолиберин, соматостатин, пролактолиберин, пролактостатин, меланолиберин и меланостатин);
- 2) гормоны гипофиза:
- 3) передняя доля (соматотропный гормон, тиреотропный гормон, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, адренкортикотропный гормон, липотропин),
- 4) средняя доля (меланоцитстимулирующий гормон),
- 5) задняя доля (антидиуретический гормон (вазопрессин, АДГ), окситоцин);
- 6) гормон эпифиза (мелатонин);
- 7) гормоны мозгового слоя и коры надпочечников (катехоламины (адреналин, норадреналин), глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон и гидрокортизон), минералокортикоиды (альдостерон, 11-дезоксикортикостерон), андрогены (дегидроэпиандростерон, андростендион));
- 8) гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон);
- 9) гормоны желудочно-кишечного тракта (гастрин, секретин, холецистокинин, мотилин, панкреатический полипептид, энтероглюкагон, глицентин, вазоактивный интестинальный пептид);
- 10) гормоны щитовидной железы (трийодтиронин ( $T_3$ ), тироксин (тетрайодтиронин,  $T_4$ ), кальцитонин).
- 11) гормоны паращитовидной железы (паратгормон).
- 12) гормоны половых желез (эстрогены (эстрадиол, эстриол, эстрон), прогестерон, дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон).
- 13) гормоны плаценты (хорионический гонадотропин, эстрогены, прогестерон, хорионический соматомаммотропин, релаксин).



# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА

Процесс передачи сигнала обеспечивается наличием рецепторных молекул – белков-гликопротеинов, которые узнают гормон. Рецепторы отличаются высокой специфичностью по отношению к определенному гормону.

По механизму действия различают:

1. Гормоны, взаимодействующие с мембранными рецепторами:
  - гормоны белково-пептидной природы;
  - гормоны производные аминокислот.
2. Гормоны, взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами:
  - стероиды;
  - йодтиронины.

## Основные этапы передачи гормонального сигнала

Гормоны, которые связываются с мембранными рецепторами, являются гидрофильными молекулами белково-пептидной природы. У них нет транспортных белков, период полураспада в плазме крови равен минутам. Такой тип передачи гормонального сигнала требует наличия вторичных посредников – цАМФ, цГМФ,  $Ca^{2+}$  и NO.

Гормоны, которые связываются с внутриклеточным рецептором, являются липофильными молекулами стероидной природы или йодтиронинами. Проходят через мембрану, но только в клетках-мишенях они находят свой специфический рецептор, имеющий высокую степень сродства к гормону. Период полураспада липофильных гормонов в плазме крови равен часам и дням (*рис. 2*).

## Типы передачи гормонального сигнала

### *I. Цитозольная передача гормонального сигнала*

По цитозольному типу передачи гормонального сигнала действуют стероидные гормоны (альдостерон, кортизол, тестостерон, прогестерон, эстрадиол) и гормоны щитовидной железы (трийодтиронин ( $T_3$ ) и тироксин (тетрайодтиронин, ( $T_4$ )).

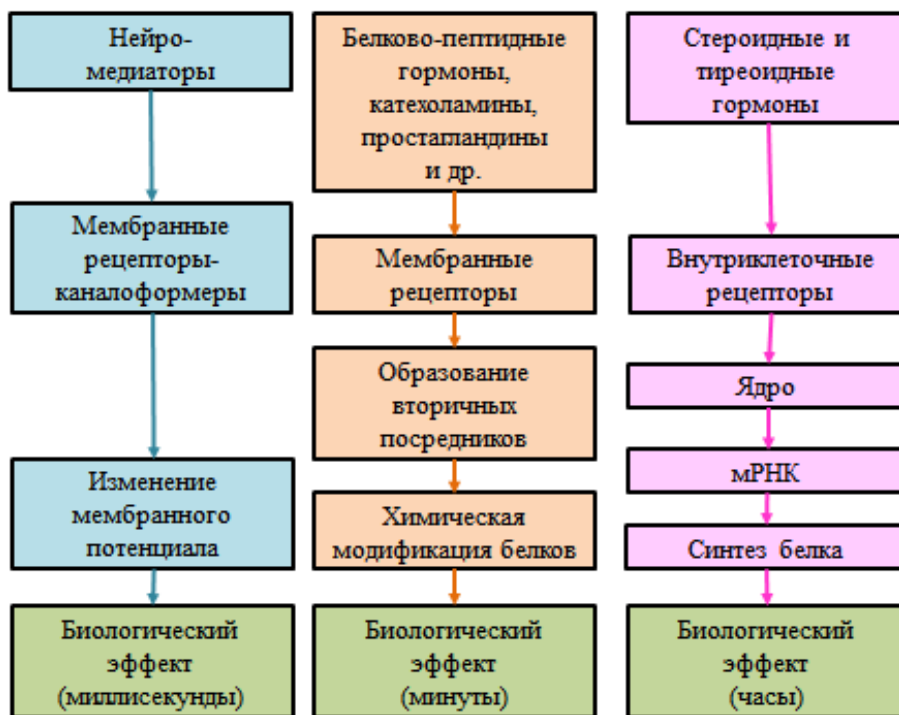


Рис. 2. Передача гормонального сигнала

Гормон взаимодействует с внутриклеточным рецептором. Образуется комплекс гормон-рецептор, который подвергается активации (меняется величина, конформация и поверхностный заряд комплекса, он приобретает способность связываться с хроматином). Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс переносится в ядро.

В результате избирательного воздействия этого комплекса на ДНК изменяется транскрипция генов и синтез соответствующих мРНК. Увеличение или уменьшение количества мРНК влияет на синтез белка в процессе трансляции, что приводит к изменению определенных процессов метаболизма и функциональной активности клетки (рис. 3).

### Особенности цитозольного механизма передачи сигнала

- Рецепторы к стероидным гормонам могут находиться как в цитоплазме, так и в ядре. Мишенью является ДНК.
- Рецепторы глюкокортикоидов образуют в цитоплазме комплекс с шаперонами. В процессе этого взаимодействия происходит изменение конформации рецептора, что приводит к освобождению шаперона и объединению двух молекул рецептора, так называемая димеризация. Димер содержит аминокислотную последовательность, включающую 2 цинковых пальца. В структуре одного цин-

кового пальца есть последовательность, которая отвечает за связывание с ДНК. Димер способен взаимодействовать со специфической последовательностью ДНК и активировать транскрипцию.

- Взаимодействие рецептора с тиреоидными гормонами, превращает их в активаторов транскрипции. Мишенью является ДНК.

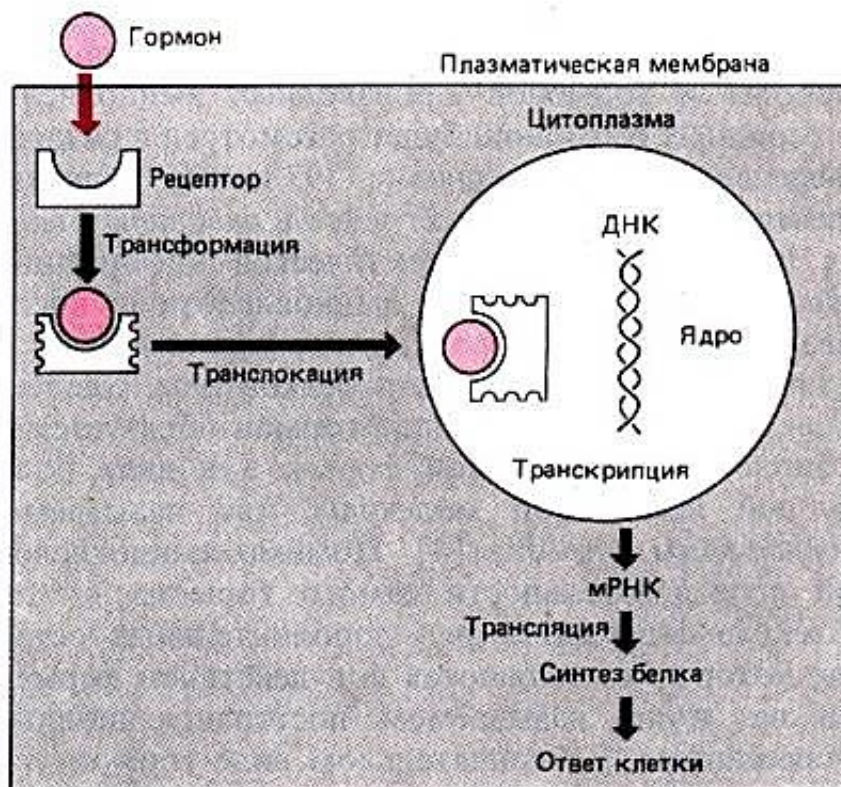


Рис. 3. Цитозольный механизм передачи гормонального сигнала

## II. Мембранная передача гормонального сигнала

1. Рецепторы, взаимодействие гормона с которыми вызывает выработку вторичных посредников.

- Аденилатциклазная система.

По аденилатциклазному механизму действуют ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ, кальцитонин, соматостатин, глюкагон, паратгормон, адреналин (через  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - (увеличение концентрации цАМФ) и  $\alpha_2$ -адренорецепторы (снижение концентрации цАМФ)), вазопрессин (через  $V_2$ -рецепторы).

Компоненты:

- Рецептор гормона.
- G-белок (ГТФ-связывающий белок) – универсальный посредник при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников

гормонального сигнала. G-белки – олигомеры, состоящие из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц.

Каждая  $\alpha$ -субъединица в составе G-белка имеет специфические центры:

- связывания ГТФ или ГДФ;
  - взаимодействия с рецептором;
  - связывания с  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединицами;
  - взаимодействия с ферментом аденилатциклазой.
- Аденилатциклаза, которая катализирует образование цАМФ – вторичного мессенджера.
- цАМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа А), которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных белков, изменяя их активность.
- Фосфодиэстераза, которая катализирует распад цАМФ до АМФ (рис. 4, 5, 6).

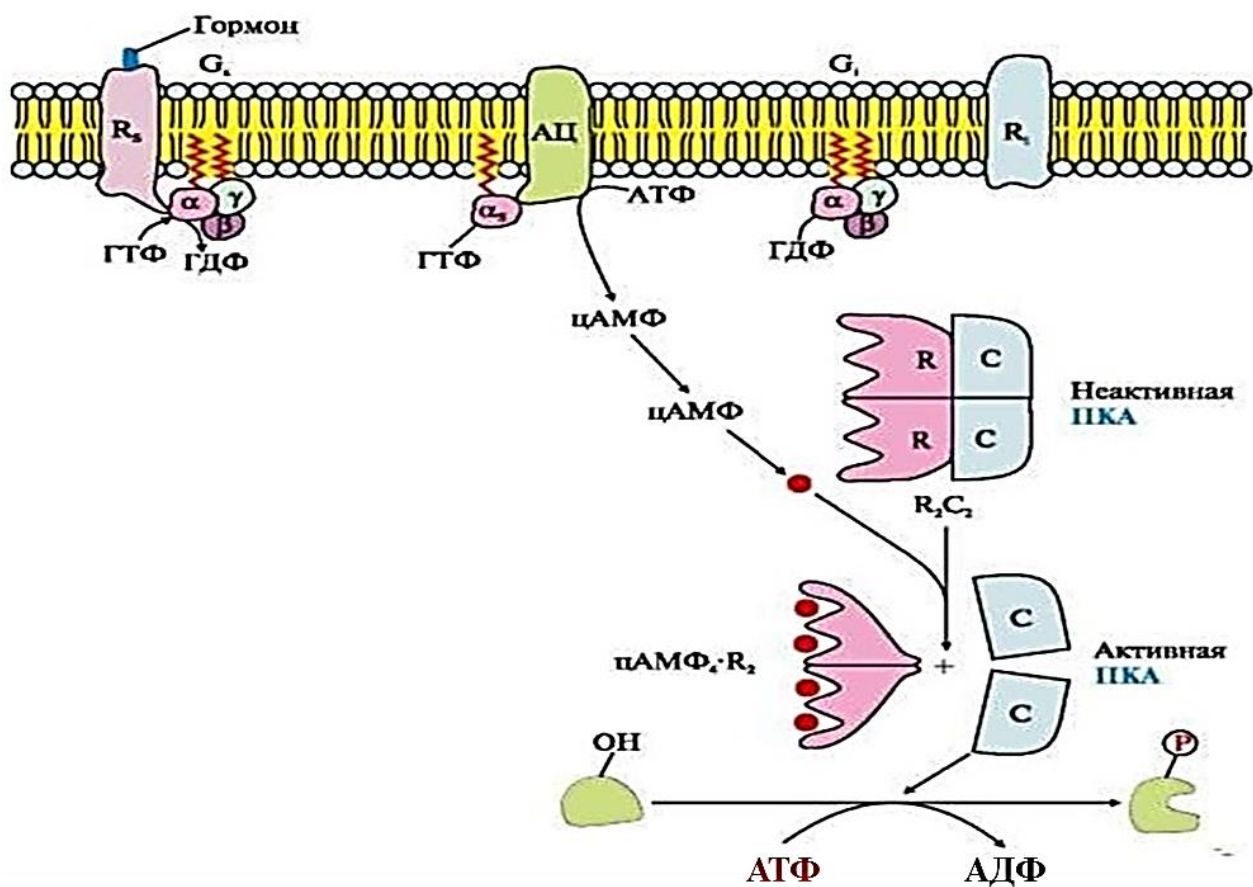


Рис. 4. Аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала

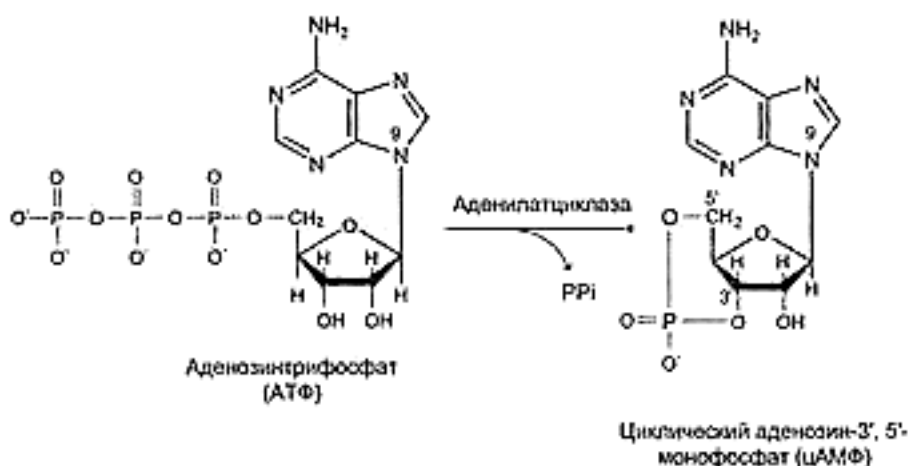


Рис. 5. Реакция синтеза цАМФ

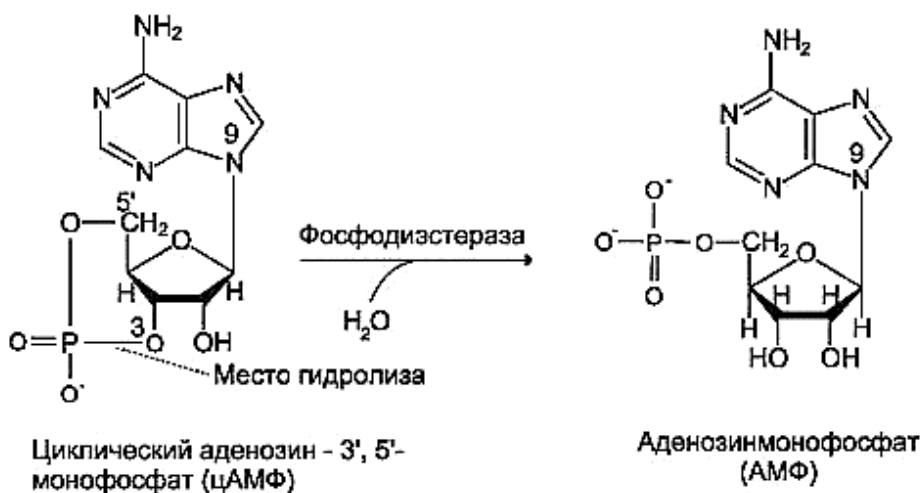


Рис. 6. Реакция гидролиза цАМФ

- Инозитолфосфатная система

По инозитолфосфатному механизму действует вазопрессин (через  $V_1$ -рецепторы), адреналин (через  $\alpha_1$ -рецепторы), ангиотензин II.

Компоненты:

- Рецептор гормона.
- Фосфолипаза C.
- G-белок (ГТФ-связывающий белок) – универсальный посредник при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников гормонального сигнала. G-белки – олигомеры, состоящие из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц.

Каждая  $\alpha$ -субъединица в составе G-белка имеет специфические центры:

- связывания ГТФ или ГДФ;

- взаимодействия с рецептором;
  - связывания с  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединицами;
  - фосфорилирования под действием протеинкиназы С;
  - взаимодействия с ферментом фосфолипазой С.
- Белки и ферменты мембран и цитозоля (рис. 7).

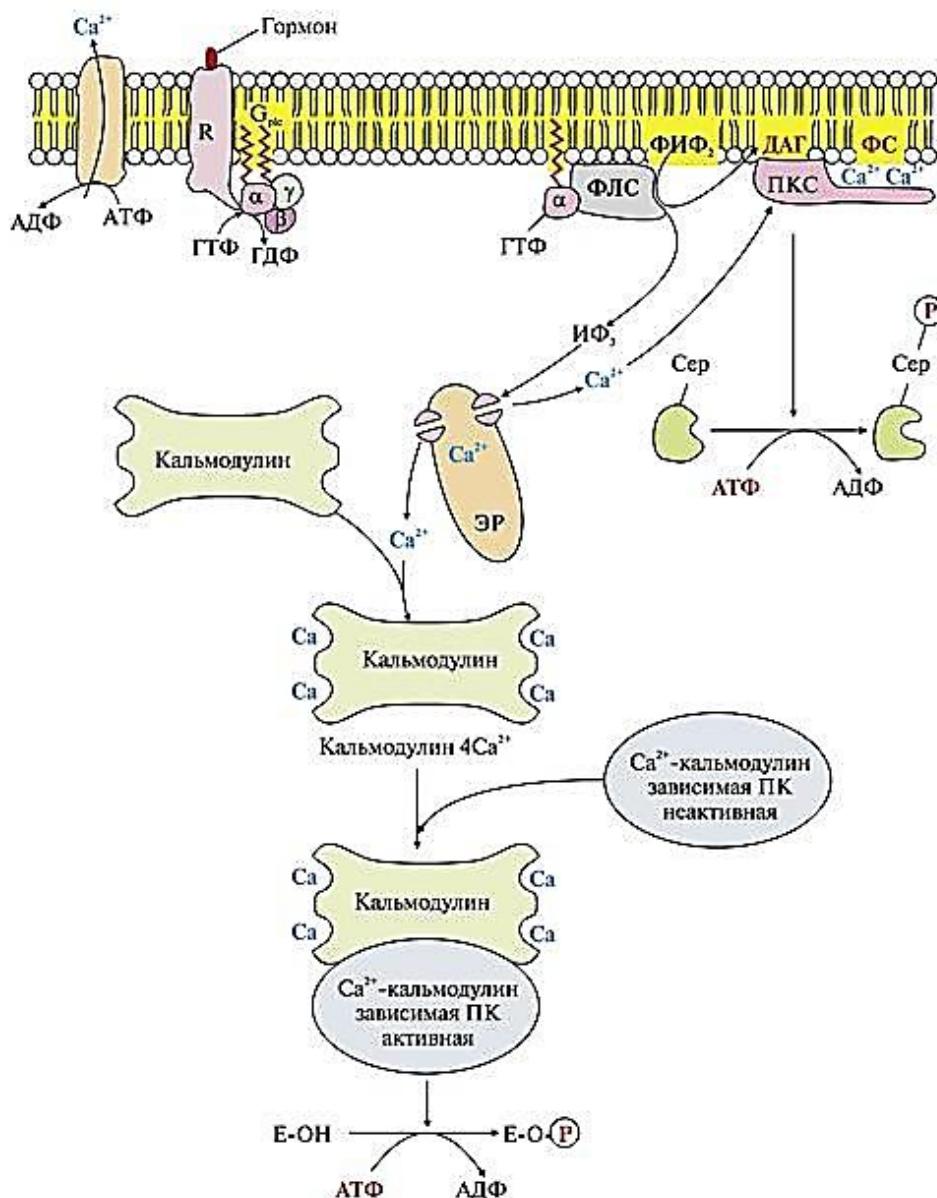


Рис. 7. Инозитолфосфатный механизм передачи гормонального сигнала

### Механизм передачи сигнала с помощью адренергических рецепторов

Адреналин и норадреналин являются лигандами для  $\alpha$ - или  $\beta$ -адренергических рецепторов. Происходит изменение конформации мембранно-связанного гетеротримерного G-белка. В структуре

G-белков отсутствуют  $\alpha$ -спиральные, пронизывающие мембрану домены.

G-белки относят к группе «заякоренных» белков.

G-белок состоит из трёх субъединиц, называемых «альфа» ( $G\alpha$ ), «бета» ( $G\beta$ ) и «гамма» ( $G\gamma$ ). Существует четыре основных семейства G-белков:  $G_i/G_o$ ,  $G_q$ ,  $G_s$ , и  $G_{12}$ .

$G_i/G_o$  – ингибирование активности аденилатциклазы, открытие калиевых каналов, закрытие кальциевых каналов. Эффект – сокращение гладких мышц, снижение активности нейронов.

$G_q$  – активация фосфолипазы C. Эффект – сокращение гладких мышц, повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция.

$G_s$  – активация аденилатциклазы. Эффект – повышение частоты сердечных сокращений, расслабление гладких мышц, стимулирование активности нейронов.

$G_{12}$  – активация Rho семейства ГТФ-аз. Эффект – изменение цитоскелета клетки, сокращение гладких мышц.

C  $\alpha_1$ -адренергическим рецептором связана  $\alpha$ -субъединица  $G_q$ , что приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция.

C  $\alpha_2$ -адренергическим рецептором связана  $\alpha$ -субъединица  $G_i$ , что приводит к снижению концентрации цАМФ.

C  $\beta$ -рецептором связана  $\alpha$ -субъединица  $G_s$ , что приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ.

### **Регуляция активности G-белков**

Различают неактивную форму G-белка – комплекс [ $\alpha$ -ГДФ-субъединица/ $\beta$ -субъединица/ $\gamma$ -субъединица] и активированную форму [ $\beta$ -субъединица/ $\gamma$ -субъединица+ $\alpha$ -ГТФ-субъединица].

Активация G-белка происходит при взаимодействии лиганда с рецептором, расположенным в мембране клетки. Это взаимодействие влечет за собой изменение конформации G-белка, снижая сродство  $\alpha$ -субъединицы к молекуле ГДФ и увеличивая его к ГТФ. Замена ГДФ на ГТФ в  $\alpha$ -субъединице G-белка снижает сродство между  $\alpha$ -ГТФ-субъединицей и двумя другими –  $\beta$ -субъединицей/ $\gamma$ -субъединицей. Рецептор, связанный с сигнальной молекулой (лигандом), может активировать большое количество молекул G-белка, таким образом, обеспечивая усиление внеклеточного сигнала на этом этапе.

## **Участие G-белка в активации ферментов и дальнейшей передаче внутриклеточного сигнала**

Активированная  $\alpha$ -субъединица G-белка [ $\alpha$ -ГТФ-субъединица] взаимодействует со специфическим белком клеточной мембраны и изменяет его активность, выступая при этом аллостерическим активатором. Такими белками могут быть ферменты **аденилатциклаза или фосфолипаза С**. Их активация приводит к наработке соответствующего продукта реакции.

В случае активации аденилатциклазы происходит наработка цАМФ, который является активатором протеинкиназы А. Аденилатциклазу относят к группе интегральных белков клеточной мембраны, она имеет 12 трансмембранных доменов. Внеклеточные фрагменты аденилатциклазы гликозилированы.

Молекула цАМФ является вторичным посредником и имеет сродство к регуляторным субъединицам протеинкиназы А. При взаимодействии цАМФ с регуляторными доменами фермента, происходит диссоциация регуляторных и каталитических субъединиц протеинкиназы А. Каталитические домены протеинкиназы А способны фосфорилировать чувствительные к ней внутриклеточные белки. Такими белками являются: киназа фосфорилазы, субстратом которой является гликогенфосфорилаза; гликогенсинтаза. В результате фосфорилирования гликогенфосфорилазы, фермент приобретает каталитическую активность и активируется гликогенолиз. А в результате фосфорилирования гликогенсинтазы, у фермента исчезает способность к катализу и, следовательно, останавливается синтез гликогена.

Адренорецепторы подразделяют на центральные – локализованы в различных областях мозга и периферические – расположены на мембранах клеток внутренних органах. По строению эти рецепторы являются гликопротеинами.

Все адренорецепторы реагируют на адреналин и норадреналин. Существует несколько групп рецепторов, которые различаются по опосредуемым эффектам, локализации, а также сродству к различным веществам:  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\beta_3$ -адренорецепторы.

**$\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -рецепторы** локализуются в основном на постсинаптических мембранах и реагируют на действие норадреналина, выделяющегося из нервных окончаний постганглионарных нейронов симпатического отдела.

**$\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -рецепторы** являются внесинаптическими, а также имеются на пресинаптической мембране тех же нейронов.



На  $\alpha_2$ -рецепторы действуют как адреналин, так и норадреналин.  $\beta_2$ -рецепторы чувствительны в основном к адреналину. На  $\alpha_2$ -рецепторы пресинаптической мембраны норадреналин действует по принципу отрицательной обратной связи – ингибирует собственное выделение. При действии адреналина на  $\beta_2$ -адренорецепторы пресинаптической мембраны выделение норадреналина усиливается. Поскольку адреналин выделяется из мозгового слоя надпочечников под действием норадреналина, возникает петля положительной обратной связи.

**$\beta_3$ -рецепторы** локализуются в основном на постсинаптических мембранах адипоцитов и, в меньшей степени, гепатоцитов.

Механизм передачи гормонального сигнала после взаимодействия гормонов с адренорецепторами может быть аденилатциклазным или инозитолфосфатным.

### **Тканевая локализация и эффект от стимуляции:**

**$\alpha_1$ -рецепторы** локализуются в артериолах, стимуляция приводит к спазму артериол, повышению артериального давления, снижению сосудистой проницаемости и уменьшению эксудативного воспаления.

**$\alpha_2$ -рецепторы** главным образом это пресинаптические рецепторы, являются «петлей обратной отрицательной связи» для адренэргической системы, их стимуляция ведёт к снижению артериального давления.

**$\beta_1$ -рецепторы** локализуются в сердце, стимуляция приводит к увеличению частоты и силы сердечных сокращений, а также к повышению потребности миокарда в кислороде и повышению артериального давления. Они локализуются в почках, являясь рецепторами юкстагломерулярного аппарата.

**$\beta_2$ -рецепторы** локализуются в бронхиолах, стимуляция этого типа рецепторов вызывает расширение бронхиол и снятие бронхоспазма. Эти же рецепторы находятся на клетках печени, воздействие на них адреналина вызывает гликогенолиз и выход глюкозы в кровь.

**$\beta_3$ -рецепторы** находятся преимущественно на адипоцитах и их стимуляция сопровождается липолизом. Помимо этого,  $\beta_3$ -адренорецепторы в небольшом количестве локализуются на клетках печени, воздействие на них адреналина вызывает гликогенолиз и выход глюкозы в кровь.

Этот тип рецептора стимулируется катехоламинами в более высоких дозах, отличных от физиологического уровня.

### **Саморегуляция системы передачи сигнала**

Отключение передачи сигнала с участием вторичного посредника цАМФ происходит с помощью фосфодиэстеразы, которая катализирует распад цАМФ до АМФ. Фосфорилированные протеинкиназой А ферменты под действием фосфопроteinфосфатаз переходят в дефосфорилированное состояние, меняя при этом свою активность.

В случае активации фосфолипазы С происходит гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата (ФИФ<sub>2</sub>) и образуются продукты реакции: инозитолтрифосфат (ИФ<sub>3</sub>) и диацилглицерол (ДАГ).

Инозитолтрифосфат (ИФ<sub>3</sub>) является активатором кальциевых каналов в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР). При их активации из ЭПР в цитоплазму выходят ионы кальция Ca<sup>2+</sup>, которые являются вторичными посредниками и выступают активаторами кальмодулина, протеинкиназы С.

У кальмодулина имеется 4 сайта для связывания с ионами Ca<sup>2+</sup>, при этом взаимодействии образуется [4 Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин]. Эта форма кальмодулина способна активировать киназу фосфолипазы, субстратом которой является гликогенфосфолипаза, и кальмодулин-зависимую протеинкиназу.

Протеинкиназа С подвергается активации с помощью взаимодействия через аллостерические центры ионов Ca<sup>2+</sup>, диацилглицерола (ДАГ) и фосфатидилсерина. Протеинкиназа С способна фосфорилировать гликогенфосфолипазу, тем самым ее активировать и запускать гликогенолиз.

В качестве субстрата реакции активных форм ферментов (кальмодулин-зависимой протеинкиназы и протеинкиназы С) выступает гликогенсинтаза. Эти ферменты способны фосфорилировать гликогенсинтазу в трех различных положениях, переводя ее в неактивное состояние, в результате чего останавливается синтез гликогена.

### **Саморегуляция системы передачи сигнала**

Отключение передачи сигнала с участием вторичного посредника ионов Ca<sup>2+</sup> происходит с помощью Ca<sup>2+</sup>-АТФазы (расположена в ЭПР-мембране и цитоплазматической мембране), Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-АТФазы и H<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-АТФазы (расположены в митохондриальной и цитоплазматической мембране), которые выкачивают ионы Ca<sup>2+</sup> из цитоплазмы, тем самым снижая концентрацию ионов Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме. Помимо этого,

отключение передачи сигнала происходит с помощью участия инозитолтрифосфата (ИФ<sub>3</sub>) и диацилглицерола (ДАГ) в серии реакции и превращению их в фосфатидилинозитолдифосфат (ФИФ<sub>2</sub>). Таким образом, снижение концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме и содержания диацилглицерола (ДАГ) в мембране клетки приводит к изменению конформации протеинкиназы С и снижению ее сродства к фосфатидилсерину. В результате этого фермент – протеинкиназа С – диссоциирует и его неактивная форма присутствует в цитоплазме. Фосфорилированные протеинкиназой С ферменты под действием фосфопроотеинфосфатаз переходят в дефосфорилированное состояние, меняя при этом свою активность.

- Гуанилатциклазная система

По гуанилатциклазному механизму действует атриопептин (предсердный натрийуретический фактор), оксид азота (NO) и др.

Эта система активна в сердце, легких, почках, надпочечниках, эндотелии кишечника, сетчатке глаза.

Компоненты:

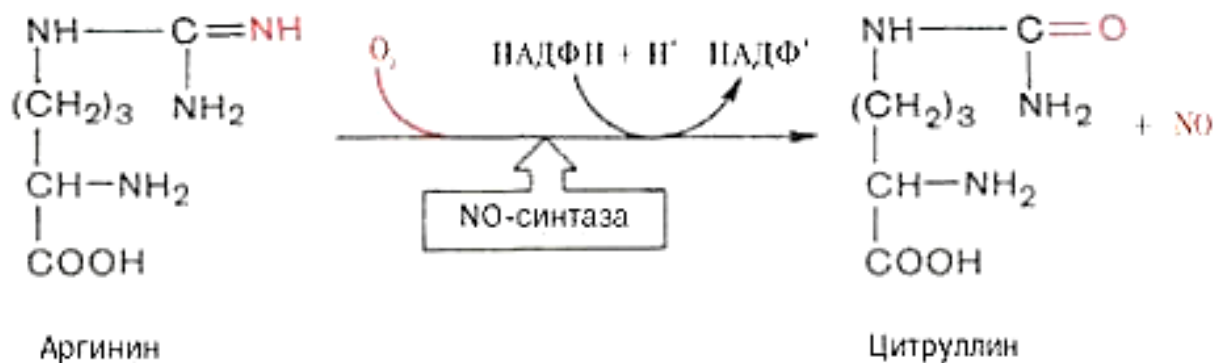
- Рецептор гормона.
- Гуанилатциклаза, которая катализирует образование из субстрата ГТФ продукта реакции цГМФ – вторичный мессенджер.

В тканях человека присутствуют три типа мембранно-связанной гуанилатциклазы, лигандами для которых являются предсердный натрийуретический фактор, натрийуретический пептид из мозга и кишечный пептид – гуанилин.

Различают цитозольную растворимую форму фермента (гемсодержащий белок, 2 субъединицы ( $\alpha$  и  $\beta$ ), взаимодействует с NO) и 3 мембранно-связанные формы. Соотношение этих двух форм фермента в различных тканях разное.

Мембранно-связанная гуанилатциклаза по строению является гликопротеином. В строении этого типа гуанилатциклазы характерно наличие внеклеточного домена – рецепторного участка, внутримембранного домена, включающего каталитический участок.

Активатором цитозольной формы гуанилатциклазы является эндотелиальный фактор, вызывающий релаксацию сосудов, его естественным лигандом служит оксид азота – NO (*рис. 8*).



**Рис. 8.** Реакция синтеза оксида азота

- цГМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа G), которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных белков, изменяя их активность.
- Фосфодиэстераза, которая катализирует распад цГМФ.

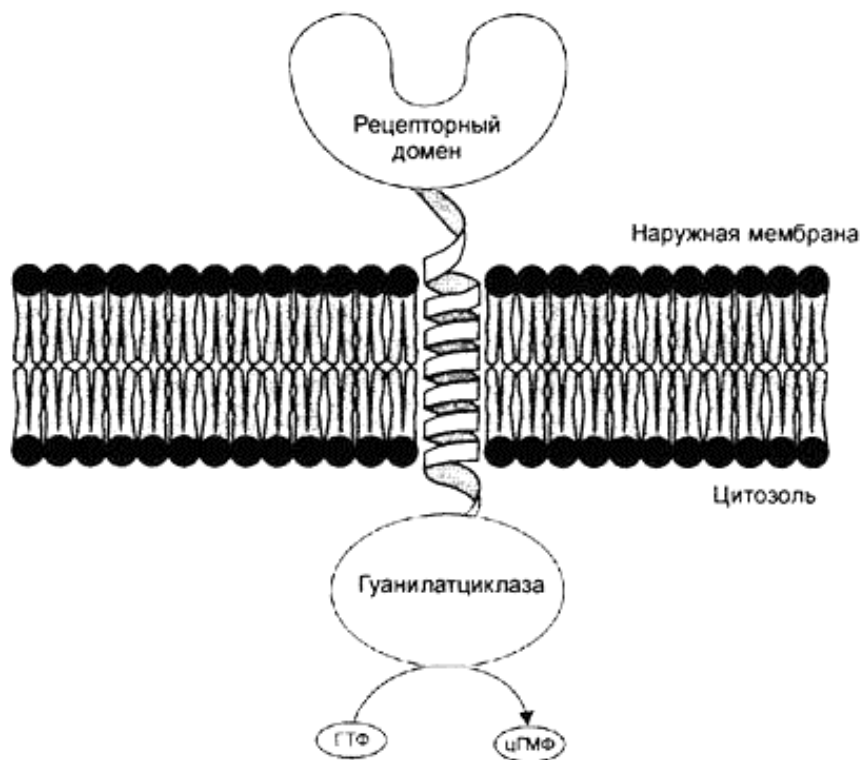
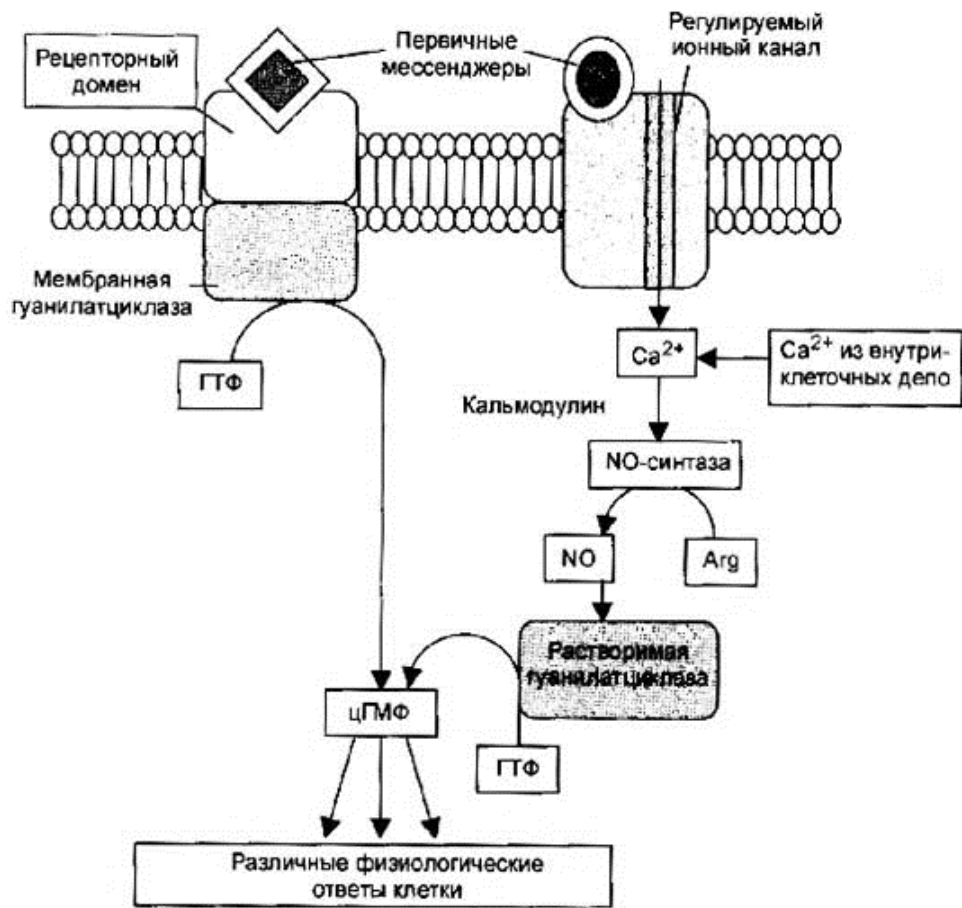
Передача сигнала сопряжена с функционированием гуанилатциклазы, которая катализирует образование вторичного посредника – цГМФ из ГТФ (*рис. 9, 10*).

Суммарный эффект действия этих пептидов на гладкие мышцы сосудов сопровождается расслаблением и снижением артериального давления, а в эпителиальных клетках канальцев почек происходит подавление реабсорбции ионов  $\text{Na}^+$ .

Активатором цитозольной формы гуанилатциклазы является эндотелиальный фактор, вызывающий релаксацию сосудов, его естественным лигандом служит оксид азота – NO.

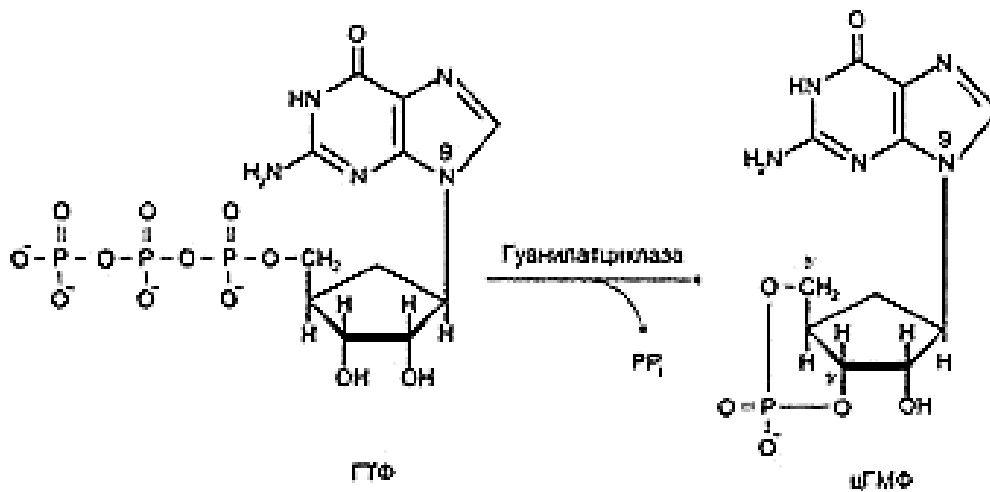
Молекулы цГМФ способны активировать транспортные белки мембран клеток, а также цГМФ-зависимую протеинкиназу G, которая фосфорилирует белки-ферменты, тем самым меняя функциональную активность клетки.

Оксид азота является мощным эндогенным вазодилататором, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого тонуса, реологии крови, способен подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток и снижать продукцию провоспалительных молекул. Эти эффекты реализуются благодаря способности оксида азота снижать концентрацию ионов  $\text{Ca}^{2+}$  внутри клетки, подавлять действие тромбоксана  $\text{A}_2$  и серотонина.



Структурная организация мембранной рецепторной гуанилатциклазы

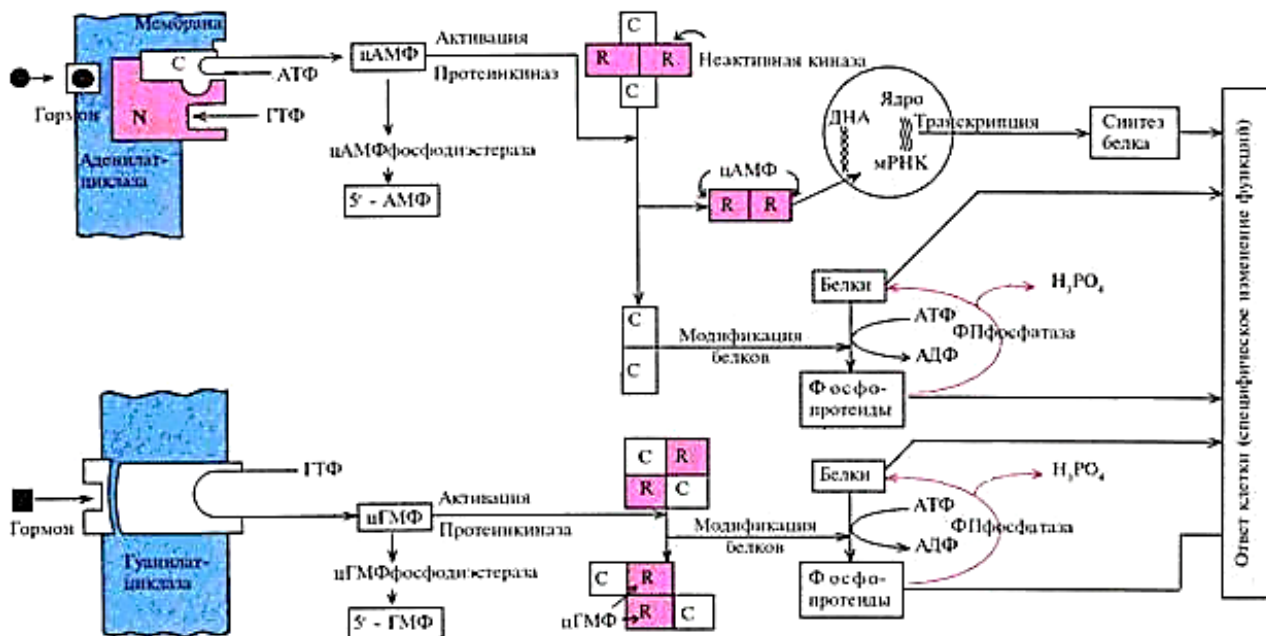
*Рис. 9.* Гуанилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала



*Рис. 10.* Реакция синтеза цГМФ

### Саморегуляция системы передачи сигнала

Отключение передачи сигнала с участием вторичного посредника цГМФ происходит с помощью фосфодиэстеразы, которая катализирует распад цГМФ до ГМФ. Фосфорилированные протеинкиназой G ферменты под действием фосфопроteinфосфатаз переходят в дефосфорилированное состояние, меняя при этом свою активность (*рис. 11*).



*Рис. 11.* Внутриклеточные взаимосвязи аденилатциклазной и гуанилатциклазной систем передачи гормонального сигнала

2. Передача гормонального сигнала через рецепторы, сопряженные с ионной передачей (каналами).

Эти рецепторы являются интегральными белками мембран, которые состоят из нескольких субъединиц. Действуют одновременно как рецепторы и как ионные каналы. С внешней стороны способен связываться эффектор, который изменяет ионную проводимость.

Эффекторы – гормоны и нейромедиаторы (ацетилхолин, ГАМК, глицин и др.).

3. Рецепторы, обладающие каталитической активностью (тирозинкиназная, тирозинфосфатазная, MAP-киназная и т.д.).

Инсулиновый рецептор (IR)

Эффектор – инсулин (тирозинкиназная активность).

Рецепторы к инсулину располагаются почти на всех типах клеток организма, но больше всего их на гепатоцитах и адипоцитах. Время нахождения инсулинового рецептора на поверхности клетки составляет 7–12 часов. Эти рецепторы являются сложными белками – глипротеинами. В составе рецептора принято выделять 2  $\alpha$ - и 2  $\beta$ -субъединицы, связанных дисульфидными связями и нековалентными взаимодействиями, в строение которых входят аминокислотные остатки тирозина.

Центр взаимодействия и связывания с инсулином образован N-концевыми доменами  $\alpha$ -субъединиц.  $\beta$ -субъединицы обеспечивают заякоривание рецептора в мембранном бислое липидов и не принимают участие во взаимодействии с инсулином.  $\beta$ -субъединицы являются каталитическим центром протеинкиназы, субстратом которой служит сама  $\beta$ -субъединица, а именно аминокислотные остатки тирозина. Таким образом, в момент взаимодействия лиганда – инсулина, происходит фосфорилирование  $\beta$ -субъединицы по нескольким остаткам тирозина. Фосфорилирование  $\beta$ -субъединиц происходит по механизму межмолекулярного трансфосфорилирования, т.е. одна  $\beta$ -цепь фосфорилирует другую  $\beta$ -цепь той же молекулы рецептора. Это приводит к изменению субстратной специфичности тирозиновой протеинкиназы, после которой она способна фосфорилировать другие внутриклеточные белки, так называемые субстраты инсулинового рецептора (IRS): IRS-1, IRS-2, а также некоторые белки семейства STAT. Ключевым белком, фосфорилируемым тирозиновой протеинкиназой, является IRS-1. IRS-1 представляет собой фосфопротеин (1200 аминокислотных остатков), содержащий в своём строении серин, тирозин и треонин.

Фосфорилированный IRS-1 активирует внутриклеточные ферменты нескольких сигнальных путей, представляющих каскад реакций активации специфических протеинкиназ, и факторы транскрипции, что приводит к многочисленным эффектам инсулина.

Так, стимуляция инсулином приводит к образованию активной ГТФ-связанной формы Ras-белка, который соединяется с протеинкиназой Raf-1 и происходит стимуляция каскада реакций фосфорилирования и активации других внутриклеточных протеинкиназ, в частности, митогенактивируемых протеинкиназ (МАР-киназ). Помимо этого происходит активация гликогенсинтазы, следовательно – увеличивается скорость синтеза гликогена, и фосфоинзитол-3-киназы, которая стимулирует транслокацию ГЛЮТ-4 в плазматическую мембрану адипоцитов и миоцитов, а также тормозит липолиз в адипоцитах (рис. 12, 13).

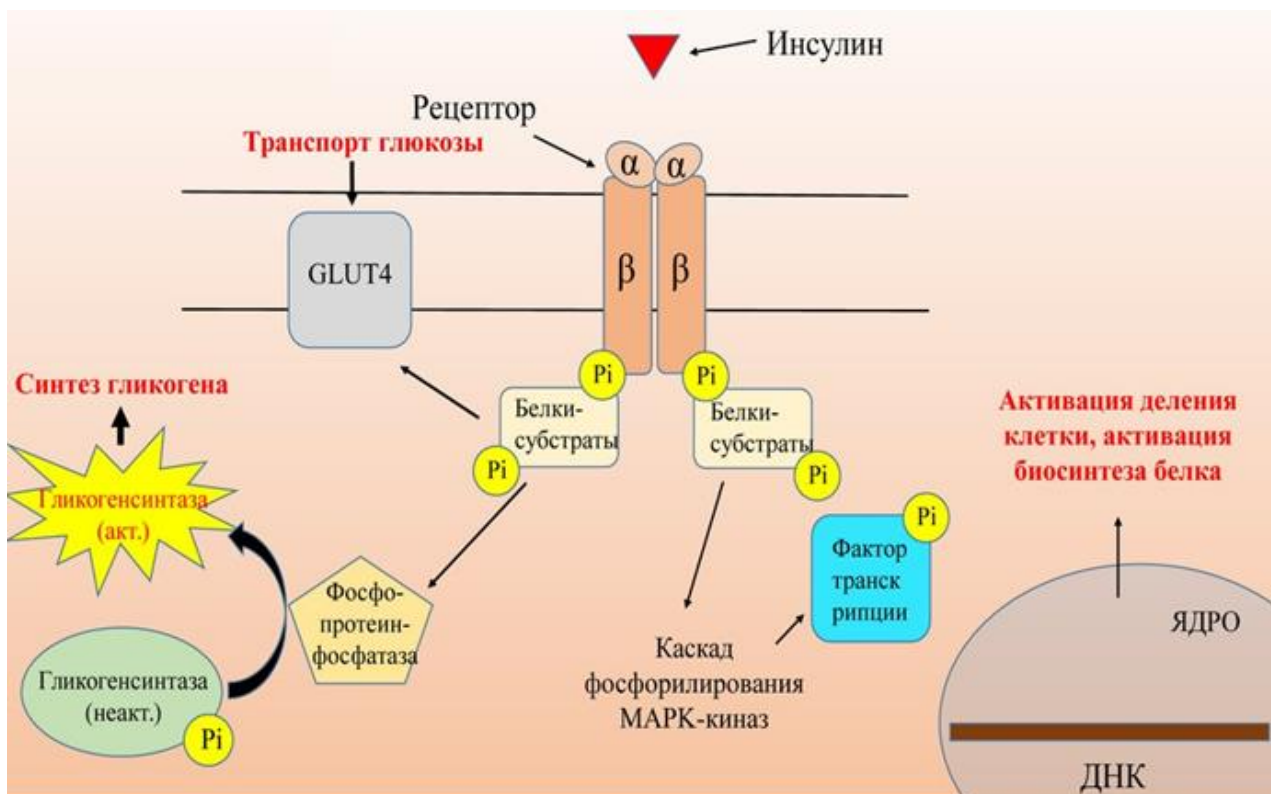
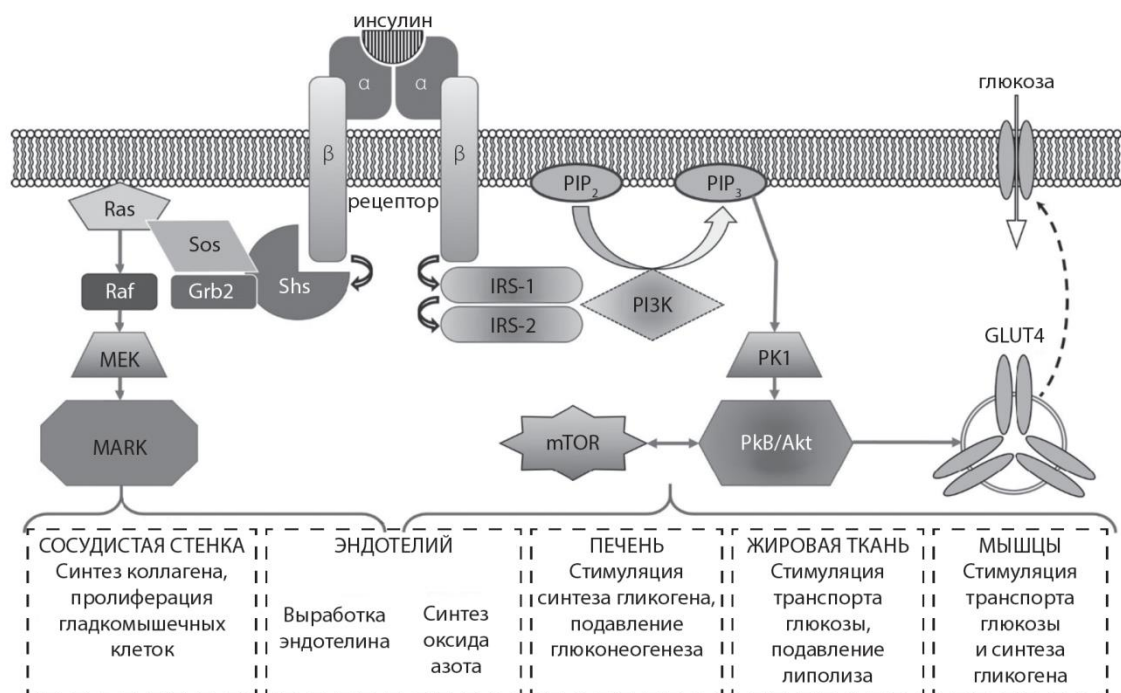


Рис. 12. Передача гормонального сигнала с участием инсулинового рецептора

Инактивация инсулинового рецептора (IR) происходит с помощью тирозинфосфатазы, которая дефосфорилирует молекулу рецептора и, тем самым, возвращает его в неактивное состояние.

В отсутствие инсулина рецептор не проявляет тирозинкиназной активности.





**Рис. 13.** Эффекты инсулина на клетки органов и тканей

Интегрины – обширное суперсемейство гомологичных рецепторов клеточной поверхности для молекул межклеточного матрикса, таких как коллаген, фибронектин, ламинин и др. Являясь трансмембранными белками, они взаимодействуют как с внеклеточными молекулами, так и с внутриклеточными белками цитоскелета. Благодаря этому интегрины участвуют в передаче информации из внеклеточной среды в клетку, определяя, таким образом, направление её дифференцировки, форму, митотическую активность, способность к миграции. Передача информации может идти и в обратном направлении – от внутриклеточных белков через рецептор во внеклеточный матрикс.

Классификация интегринов:

1. VLA субсемейство (b1/CD29 интегрины).
2. Субсемейство лейкоцитарных интегринов (b2/CD18 интегрины).
3. Субсемейство цитоадгезинов (b3/CD61 интегрины).
4. b7 субсемейство.

b1 (CD29) субсемейство или VLA (very late activation antigen) субсемейство включает 6 членов (VLA 1–6). Они широко распространены в тканях и в основном взаимодействуют с экстрацеллюлярными протеинами (фибронектин, коллаген, ламинин, витронектин), бета-цепь

представляет собой маркер CD29. Это субсемейство интегринов играет важную роль в заживлении ран и клеточной миграции в эмбриогенезе.

b2 (CD18) субсемейство представлено лейкоцитарными интегринами (LFA-1, Mac1, p150, 95). Представители этого субсемейства в основном участвуют в адгезии лейкоцитов к эндотелию, вовлекаются в иммунную адгезию и связывают ICAM-1 с разной степенью аффинитета.

b3 (CD61) (цитointегрины) субсемейство интегринов, экспрессирующееся в основном на эндотелиальных клетках и пластинах, взаимодействуют с некоторыми компонентами экстрацеллюлярного матрикса, участвуют в адгезии тромбоцитов с нейтрофилами в очагах воспаления или местах повреждения сосудов.

Примеры некоторых интегринов:

- рецепторы для белков внеклеточного матрикса. Они связываются с гликопротеиновыми компонентами внеклеточного матрикса, в частности с фибронектином, ламинином и витронектином;

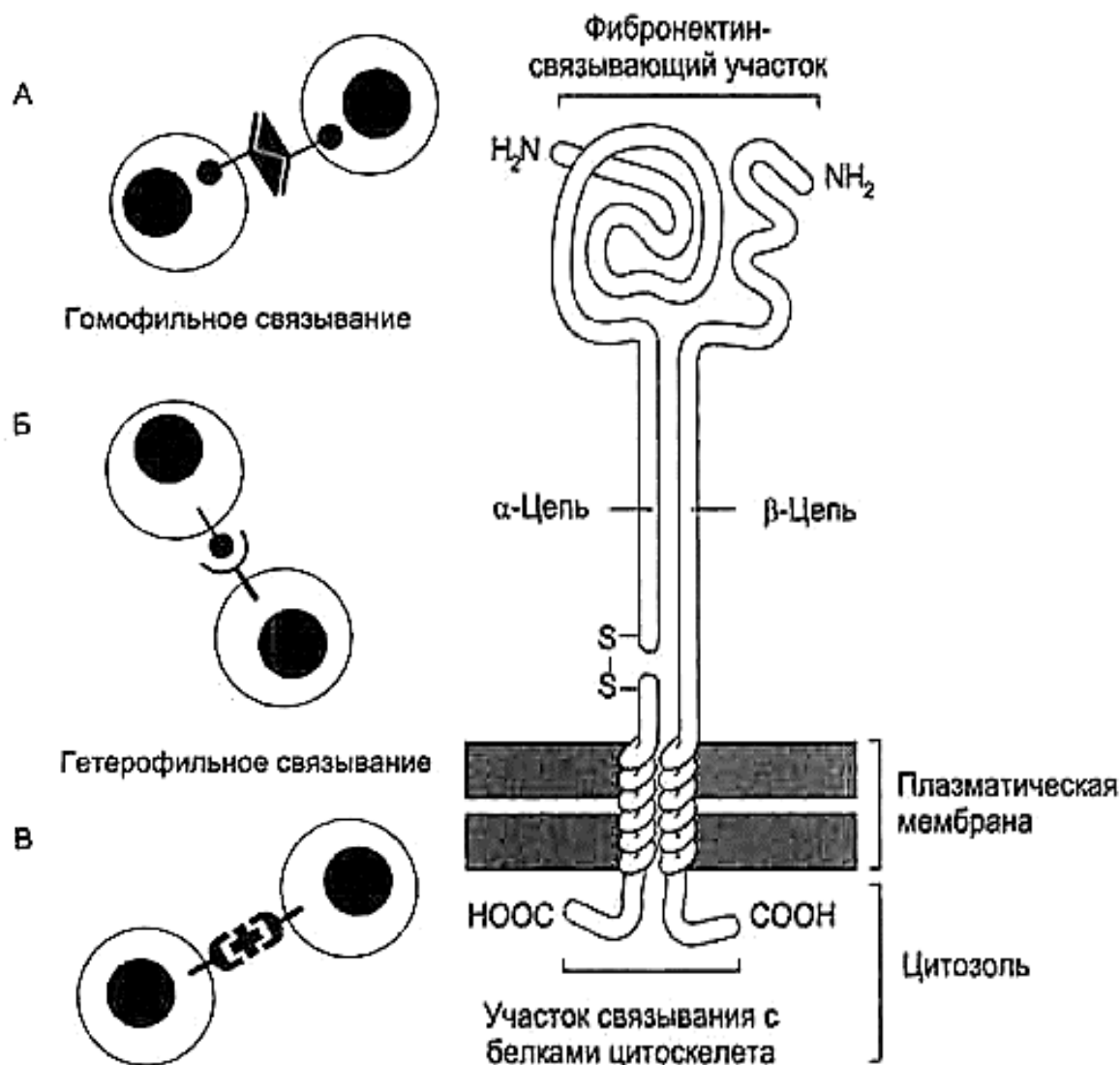
- интегрины тромбоцитов (IIb и IIIa) участвуют в агрегации тромбоцитов, происходящей при свёртывании крови;

- лейкоцитарные белки адгезии. Для того чтобы мигрировать к месту инфекции и воспаления, лейкоциты должны вступить во взаимодействие с эндотелиальными клетками сосудов. Это взаимодействие может опосредовать связывание Т-лимфоцитов с фибробластами при воспалении.

Кадгерини и селектины – семейства трансмембранных  $Ca^{2+}$ -зависимых гликопротеинов, участвующих в межклеточной адгезии. Три возможных способа участия рецепторов этого типа в межклеточной адгезии.

Рецептор фибронектина принадлежит к семейству интегринов. Каждая субъединица имеет единственный трансмембранный домен, короткий цитоплазматический и протяжённый N-внеклеточный домены (*рис. 14*). Обе субъединицы ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) интегрин гликозилированы и удерживаются вместе нековалентными связями,  $\alpha$ -субъединица синтезируется в виде одной полипептидной цепи, затем расщепляемой на малую трансмембранную цепь и большую внеклеточную цепь, соединённые дисульфидными мостиками.  $\beta$ -субъединица содержит 4 повтора из 40 аминокислотных остатков каждый.  $\alpha$ -субъединицы богаты цистеином и содержат множество внутрицепочечных дисульфидных связей (на рисунке не показаны). Связываясь с фибронектином

снаружи и с цитоскелетом внутри клетки, интегрин действует как трансмембранный линкер.



**Рис. 14.** Рецептор фибронектина.

Способы взаимодействия между молекулами клеточной поверхности в процессе межклеточной адгезии. А – рецепторы одной клетки могут связываться с такими же рецепторами соседних клеток (гомофильное связывание); Б – рецепторы одной клетки могут связываться с рецепторами другого типа соседних клеток (гетерофильное связывание); В – рецепторы клеточной поверхности соседних клеток могут связываться друг с другом с помощью поливалентных линкерных молекул.

Кадгерины разных тканей очень схожи, гомологичные аминокислотные последовательности составляют 50–60%. Каждый рецептор имеет один трансмембранный домен.

Наиболее полно охарактеризованы 3 группы кадгериновых рецепторов:

Е-кадгерин – находится на поверхности многих клеток эпителиальных и эмбриональных тканей;

Н-кадгерин – локализован на поверхности нервных клеток, клеток сердца и хрусталика;

Р-кадгерин – расположен на клетках плаценты и эпидермиса.

Кадгерины играют важную роль при начальной межклеточной адгезии, на стадиях морфо-и органогенеза, обеспечивают структурную целостность и полярность тканей, особенно эпителиального монослоя.

В семействе селектиновых рецепторов наиболее хорошо изучены три белка: L-селектин, Р-селектин и Е-селектин. Внеклеточная часть селектинов состоит из 3 доменов: первый домен представлен 2–9 блоками повторяющихся аминокислотных остатков (комплемент-регуляторный белок), второй – домен эпидермального фактора роста (ЭФР), третий – N-концевой лектиновый домен. Селектины L, Р, Е различаются количеством блоков в комплемент-регуляторном белке. Лектины – семейство белков, специфически взаимодействующих с определёнными последовательностями углеводных остатков в составе гликопротеинов, протеогликанов и гликолипидов внеклеточного матрикса.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГОРМОНОВ ПО ПРИНАДЛЕЖНОСТИ К СЕКРЕТИРУЕМОЙ ЖЕЛЕЗЕ**

**Гормоны гипоталамуса (тиреолиберин, кортиколиберин, гонадолиберин, соматолиберин, соматостатин, пролактолиберин, пролактостатин, меланолиберин и меланостатин)**

Гипоталамус является центральным органом эндокринной системы, занимая важнейшее место в иерархии регуляторных систем. В клетках нейронов гипоталамуса синтезируются 2 типа гормонов пептидной природы.

Первый тип гормонов называется рилизинг-факторы. Они регулируют гормональную активность гипофиза, поступая через систему гипоталамо-гипофизарных сосудов в переднюю долю гипофиза. Различают либерины, усиливающие выработку тропных гормонов гипофиза, и статины, снижающие выработку тропных гормонов гипофиза. После оказания воздействия на клетки-мишени, либерины и статины подвергаются инактивации при участии специфических протеаз (*табл. 2*).

Таблица 2

*Гормоны гипоталамуса*

<b>Гормон гипоталамуса</b>	<b>Строение</b>	<b>Механизм действия</b>	<b>Биологический эффект</b>
Тиреолиберин	Пептид, 3 аминокислотных остатка	Мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатцикловому и инозитолфосфатовому механизму	Стимулирует секрецию тиреотропина и пролактина в передней доле гипофиза
Кортиколиберин	Пептид, 41 аминокислотный остаток	Мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатцикловому механизму	Стимулирует синтез и секрецию проопиомеланокортина и образование кортикотропина в передней доле гипофиза

Гонадолиберин	Пептид, 10 аминокислотных остатков	Мембранный тип передачи гормонального сигнала по инозитолфосфатному механизму	Стимулирует секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в передней доле гипофиза
Соматолиберин	Пептид, 44 аминокислотных остатков	Мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклязному и инозитолфосфатному механизму	Стимулирует синтез и секрецию соматотропина в передней доле гипофиза
Соматостатин	Пептид, 14 аминокислотных остатков	Мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклязному механизму с участием G <sub>i</sub> -белка (снижение концентрации цАМФ и ионов Ca <sup>2+</sup> )	Ингибирует синтез и секрецию соматотропина в передней доле гипофиза
Пролактилиберин	Неизвестно	Неизвестен	Стимулирует синтез и секрецию пролактина в передней доле гипофиза
Пролактостатин	Полипептид, 56 аминокислотных остатков	Неизвестен	Ингибирует синтез и секрецию пролактина в передней доле гипофиза
Меланолиберин	Пептид, 6 аминокислотных остатка	Неизвестен	Стимулирует синтез и секрецию меланокситостимулирующего гормона в передней доле гипофиза
Меланостатин	Пептид, 3 или 5 аминокислотных остатка	Неизвестен	Ингибирует синтез и секрецию меланокситостимулирующего гормона в передней доле гипофиза

Секреция гормонов гипоталамуса регулируется по механизму обратной связи с помощью гормонов, синтез которых они стимулируют в органах-мишенях.

### **Соматостатин**

Строение: пептид, содержащий 14 аминокислотных остатков.

Место синтеза: гипоталамус, желудок, кишечник, поджелудочная железа, периферические нервные окончания, плацента, надпочечники, сетчатка глаза.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму с участием  $G_i$ -белка (снижение концентрации цАМФ и ионов  $Ca^{2+}$ ).

Биологический эффект: тормозит синтез и секрецию соматотропного гормона, глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, вазоактивного интестинального пептида (VIP), холецистокинина, кальцитонина, паратгормона, иммуноглобулинов, ренина.

Второй тип гормонов способен после синтеза в гипоталамусе в виде препрогормона в комплексе с транспортным белком (нейрофизинном) транспортироваться по аксонам нервных клеток в заднюю долю гипофиза, накапливаться в везикулах и секретироваться в кровь на стимулирующие сигналы. Этими гормонами являются окситоцин и вазопрессин.

### **Гормоны гипофиза:**

- ✓ **передняя доля (соматотропный гормон, тиреотропный гормон, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, адренокортикотропный гормон, липотропин),**
- ✓ **средняя доля (меланоцитстимулирующий гормон),**
- ✓ **задняя доля (антидиуретический гормон, окситоцин).**

В передней доле гипофиза (аденогипофиз) синтезируются тропные гормоны, которые стимулируют синтез и секрецию гормонов эндокринных желез, находящихся ниже по регуляторной иерархии, или оказывают непосредственное влияние на метаболические реакции в тканях-мишенях.

### **Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста)**

Строение: полипептид, содержащий 191 аминокислотный остаток.

Секреция гормона в кровь происходит с интервалами в 20–30 минут. Максимум секреции отмечается сразу после начала сна. Период полураспада гормона в плазме крови составляет около 50 минут.

Локализация рецепторов: рецепторы к СТГ находятся на плазматической мембране клеток печени, скелетных мышцах, мозге, сердце, легких, кишечнике, почках, лимфоцитах, яичках, желтом теле, поджелудочной железе, жировой и хрящевой ткани. В результате рецепторного воздействия в клетках-мишенях активируется синтез соматомединов. Различают соматомедин А (инсулиноподобный фактор роста-1, ИФР-1) и С (инсулиноподобный фактор роста-2, ИФР-2). Эти молекулы обладают высокой гомологичностью друг к другу и к проинсулину, оказывают мощное стимулирующее действие на рост клеток.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала с помощью рецептора, обладающего тирозинкиназной активностью (фосфорилирование рецептора по ОН-группам тирозина, приводящее к активации фосфолипазы С, протеинкиназы С, Янус-киназ).

Биологический эффект: стимуляция постнатального роста скелета и мягких тканей. Адипоциты – усиление потребления глюкозы и липогенез. Гепатоциты – усиление глюконеогенеза. Мышечная, хрящевая, костная ткань, гепатоциты и другие внутренние органы – усиление транспорта аминокислот в клетки, синтеза белка, РНК, ДНК и увеличение числа клеток.

## **Пролактин**

Строение: полипептид, содержащий 197 аминокислотных остатков. Синтезируется в виде прогормона – полипептида с молекулярной массой 40 кДа.

Секреция гормона в кровь происходит с интервалами в 30–90 минут. Максимум секреции отмечается через 6–8 часов после начала сна. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 15–20 минут.

Локализация рецепторов: рецепторы к пролактину находятся на плазматической мембране клеток железистого эпителия молочной железы, яичниках, матке, яичках, печени, почках, надпочечниках и других тканях.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала с помощью рецептора, обладающего тирозинкиназной активностью (фосфорилирование рецептора по ОН-группам тирозина, приводящее к активации фосфолипазы С, протеинкиназы С, Янус-киназ).

Биологический эффект: основной эффект – стимуляция лактации. Сопутствующие эффекты – в эпителии почечных канальцев пролактин снижает экскрецию воды, оказывает влияние на реабсорбцию ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ; способен повышать гуморальный и клеточный иммунитет. У



мужчин – повышает чувствительность клеток Лейдига к лютеинизирующему гормону (ЛГ), тем самым увеличивая синтез тестостерона.

### **Тиреотропный гормон (ТТГ)**

Строение: гликопротеин, молекулярная масса около 30 кДа.

Максимальная секреция гормона в кровь наблюдается в часы, которые непосредственно предшествуют сну, затем происходит снижение в течение ночи.

Локализация рецепторов: рецепторы к ТТГ находятся на плазматической мембране клеток фолликулярной зоны щитовидной железы.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: основной эффект – стимулирует синтез и секрецию йодтиронинов ( $T_3$  и  $T_4$ ) в щитовидной железе. Различают быстрый биологический эффект (в течение нескольких минут) – стимуляция всех стадий синтеза и секреции йодтиронинов и медленный биологический эффект (в течение нескольких дней) – стимуляция синтеза белков, фосфолипидов, РНК и ДНК, увеличение размеров и количества тиреоидных клеток.

### **Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)**

Строение: гликопротеин, молекулярная масса около 30 кДа. Состоит из двух субъединиц –  $\alpha$  и  $\beta$ . Секреция ФСГ носит импульсный характер. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 150 минут.

Регуляция секреции ФСГ происходит по механизму отрицательной обратной связи с помощью белка ингибина, который синтезируется в мужском организме клетками Сертоли, а в женском – яичниками, кроме этого повышением концентрации эстрогенов.

Локализация рецепторов: рецепторы к ФСГ находятся на плазматической мембране клеток яичников и яичек.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: у женщин стимулирует развитие фолликулов в яичниках и образование эстрогенов, у мужчин – стимулирует сперматогенез клетками Сертоли. У женщин под действием ФСГ формируется новый поверхностный слой эндометрия матки в начале менструального цикла, пролиферативная стадия роста.

### **Лютеинизирующий гормон (ЛГ)**

Строение: гликопротеин, молекулярная масса около 30 кДа. Составляет из двух субъединиц –  $\alpha$  и  $\beta$ . Секреция ЛГ носит импульсный характер. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 30 минут.

Локализация рецепторов: рецепторы к ЛГ находятся на плазматической мембране клеток яичников и яичек.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: у женщин стимулирует образование прогестерона клетками желтого тела, у мужчин – синтез тестостерона интерстициальными клетками Лейдига.

### **Адренокортикотропный гормон (АКТГ)**

Строение: пептид, содержащий 39 аминокислотных остатков. АКТГ синтезируется путем частичного протеолиза из проопиомеланокортина (полипептид с молекулярной массой 28,5 кДа, содержащий 265 аминокислотных остатков). Секреция АКТГ носит импульсный характер. У здорового человека самый низкий уровень АКТГ отмечается в конце дня, в часы, которые непосредственно предшествуют сну, а самый высокий – в 6–8 часов утра, в момент пробуждения. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 15–25 минут.

Локализация рецепторов: рецепторы к АКТГ находятся на плазматической мембране клеток (клубочковой, пучковой и сетчатой зон) коркового слоя надпочечников.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: стимулирует гидролиз эфиров холестерина; увеличивает рецепторный захват ЛПНП и, таким образом, поступление холестерина в клетки-мишени; стимулирует превращение холестерина в прегненолон; индуцирует синтез мРНК ферментов, участвующих в синтезе кортикостероидов.

### **Липотропин**

Строение: полипептид, содержащий 91 аминокислотный остаток.  $\beta$ -липотропин синтезируется путем частичного протеолиза из проопиомеланокортина (полипептид с молекулярной массой 28,5 кДа, содержащий 265 аминокислотных остатков).

Локализация рецепторов: рецепторы к липотропину находятся на плазматической мембране (адипоцитов) клеток жировой ткани.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: основной эффект – стимулирует липолиз и мобилизацию жирных кислот из адипоцитов, а также является предшественником  $\beta$ -эндорфина в гипофизе.

### **Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ)**

Строение: пептид, содержащий 14 аминокислотный остаток –  $\alpha$ -МСГ, 22 аминокислотных остатка –  $\beta$ -МСГ и 11 аминокислотных остатка –  $\gamma$ -МСГ. МСГ синтезируется путем частичного протеолиза из проопиомеланокортина (полипептид с молекулярной массой 28,5 кДа, содержащий 265 аминокислотных остатков).

Локализация рецепторов: рецепторы к МСГ находятся на плазматической мембране меланоцитов, расположенных в коже, фолликулах волос и пигментном слое сетчатки глаза.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: стимулирует синтез и секрецию меланинов (меланиногенез) клетками-меланоцитами. МСГ влияет на пигментацию кожи, волос и пигментного слоя сетчатки глаза. Наибольший эффект проявляется у  $\alpha$ -МСГ.

Секреция гормонов передней и средней доли гипофиза регулируется по механизму отрицательной обратной связи с помощью гормонов, синтез которых они стимулируют в органах-мишенях.

Нарушения функции: недостаток тропных гормонов аденогипофиза приводит к резкому снижению функции периферических эндокринных желез.

Полное отсутствие синтеза или секреции тропных гормонов называется пангипотуитаризм.

Снижение синтеза и/или секреции ФСГ и/или ЛГ у женщин приводит к недостаточности яичников, аменорее, атрофии матки и молочных желез.

Снижение синтеза и/или секреции ФСГ и/или ЛГ у мужчин приводит к недостаточности синтеза тестостерона интерстициальными клетками Лейдига и снижение сперматогенеза клетками Сертоли.

Снижение синтеза и/или секреции АКТГ приводит к формированию хронической недостаточности коры надпочечников.

В детском возрасте снижение синтеза и/или секреции СТГ приводит к снижению роста организма (карликовость), а увеличение синтеза гормона – к повышению роста (гигантизм). Во взрослом состоянии возрастание синтеза и гиперсекреция СТГ приводит к акромегалии – диспропорциональное увеличение надбровных дуг, лба, нижней челюсти, кистей рук и стоп, размеров внутренних органов.

В задней доле гипофиза (нейрогипофиз) хранятся в везикулах и выделяются на стимулирующие воздействия гормоны, которые регулируют водный баланс (антидиуретический гормон (вазопрессин, АДГ)) и сократительную деятельность матки, лактацию, поведенческие реакции (окситоцин).

### **Окситоцин**

Строение: пептид, содержащий 9 аминокислотных остатков. В везикулах нейрогипофиза хранится в виде комплекса с транспортным белком: окситоцин+нейрофизин I. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 2–4 минуты.

Локализация рецепторов: рецепторы к окситоцину находятся на гладкой мускулатуре матки и протоках молочных желез.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по инозитолфосфатному механизму.

Биологический эффект: стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки (самая высокая чувствительность к окситоцину отмечается непосредственно перед родами), а также миоэпителиальных клеток молочных желез, в результате этого происходит перераспределение молока из альвеолярных протоков в область соска.

### **Антидиуретический гормон (АДГ)**

Строение: пептид, содержащий 9 аминокислотных остатков. В везикулах нейрогипофиза хранится в виде комплекса с транспортным белком: вазопрессин+нейрофизин II. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 2–4 минуты.

Локализация рецепторов: существует 2 типа рецепторов к вазопрессину –  $V_1$  и  $V_2$ .  $V_1$ -рецепторы находятся на плазматической мембране гладкой мускулатуры сосудов.  $V_2$ -рецепторы находятся на плазматической мембране эпителия дистальных почечных канальцев (ближе к извитому канальцу).

Механизм действия: через V<sub>1</sub>-рецепторы опосредуется мембранный тип передачи гормонального сигнала по инозитолфосфатному механизму. Через V<sub>2</sub>-рецепторы опосредуется мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: через стимуляцию V<sub>1</sub>-рецепторов происходит увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры сосудов.

Через стимуляцию V<sub>2</sub>-рецепторов происходит увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ и активируется протеинкиназа А, что приводит к фосфорилированию белков, стимулирующих экспрессию генов, в которых кодируется информация об аквапорине. Аквапорин – белок, образующий канал, обеспечивающий реабсорбцию воды.

Нарушения функции: несахарный диабет.

Различают:

1. Несахарный диабет центрального генеза.

Причины: генетические дефекты участка ДНК, кодирующей информацию о препрогормоне; повреждения гипоталамуса или задней доли гипофиза.

2. Несахарный диабет периферического генеза (нефрогенный).

Причины: генетические дефекты участка ДНК, кодирующей информацию о V<sub>2</sub>-рецепторе к АДГ.

Основное проявление несахарного диабета является выделение из организма гипотонической мочи (низкая плотность), с формированием полиурии, полидипсии, обезвоживание организма.

Диагностические критерии несахарного диабета: плотность выделяемой мочи меньше 1,010.

### **Гормон эпифиза (мелатонин)**

Строение: производное триптофана. Синтез мелатонина зависит от уровня освещенности: чем меньше света – тем больше он продуцируется. Секреция мелатонина носит импульсный характер. Максимальная концентрация этого вещества в крови отмечается в интервале между 1 и 5 часами ночи по местному солнечному времени. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 45 минут.

Локализация рецепторов: рецепторы находятся на плазматической мембране клеток передней доли гипофиза и супрахиазмальных ядер гипоталамуса, а также присутствующий во многих периферических органах (в сетчатке глаза и в лёгких).

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму с участием  $G_i$ -белка (снижение концентрации цАМФ).

Биологический эффект: основной эффект – регулятор циркадного ритма организма (сон-бодрствование). Также отмечают антиоксидантный, противоопухолевый, антистрессовый, иммуностимулирующий эффект.

**Гормоны мозгового слоя и коры надпочечников (катехоламины (адреналин, норадреналин), глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон и гидрокортизон), минералокортикоиды (альдостерон, 11-дезоксикортикостерон), андрогены (дегидроэпиандростерон, андростендион))**

Мозговой слой надпочечников рассматривают как продолжение симпатической нервной системы, подобно задней доле гипофиза.

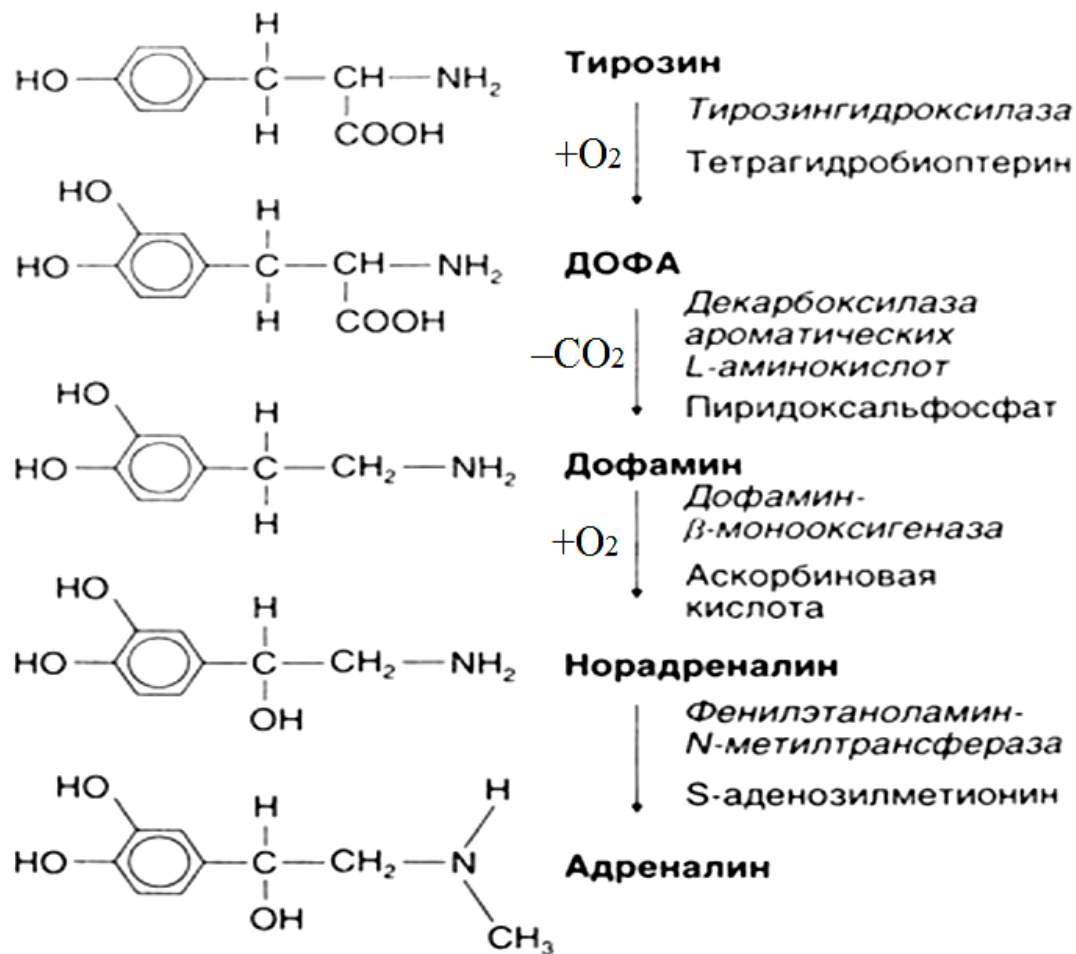
### **Адреналин**

Строение: производное тирозина. Синтез происходит в цитоплазме и гранулах клеток мозгового слоя надпочечников (*рис. 15*). В гранулах происходит запасание адреналина в комплексе с АТФ. Секреция адреналина в кровь из гранул происходит путем экзоцитоза. В кровотоке адреналин транспортируется в виде непрочного комплекса с альбумином. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 10–30 секунд.

Локализация рецепторов: существует 2 типа рецепторов к адреналину –  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Адренорецепторы расположены на пре- и постсинаптических мембранах, на клеточной мембране вне синапса. Рецепторы локализуются в артериолах, в сердце, в почках, в бронхиолах, на гепатоцитах, на адипоцитах и других клетках.

Механизм действия: через  $\alpha_1$ -адренорецепторы опосредуется мембранный тип передачи гормонального сигнала по инозитолфосфатному механизму. Через  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы опосредуется мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму с участием  $G_s$ -белка (увеличение концентрации цАМФ). Через  $\alpha_2$ -адренорецепторы опосредуется мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму с участием  $G_i$ -белка (снижение концентрации цАМФ).

Биологический эффект: повышение артериального давления; увеличение силы и частоты сердечных сокращений, усиление сократимости мышц; усиление кровотока и стимуляция обмена глюкозы в мозге; расширение бронхов, улучшение вентиляции и потребления кислорода. В гепатоцитах и миоцитах – активация гликогенолиза и гликолиза, в адипоцитах – липолиза и высвобождение свободных жирных кислот в плазму крови.



*Рис. 15.* Реакции синтеза катехоламинов

### **Норадреналин**

Строение: производное тирозина. Синтез происходит в цитоплазме и гранулах клеток мозгового слоя надпочечников. В гранулах происходит запасание норадреналина в комплексе с АТФ. Секреция норадреналина в кровь из гранул происходит путем экзоцитоза. В кровотоке норадреналин транспортируется в виде непрочного комплекса с альбумином. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 10–30 секунд.

Локализация рецепторов: существует 2 типа рецепторов к адреналину –  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Адренорецепторы расположены на пре- и постсинаптических мембранах, на клеточной мембране вне синапса. Рецепторы локализуются в артериолах, в сердце, в почках, в бронхиолах, на гепатоцитах, на адипоцитах и других клетках.

Механизм действия: через  $\alpha_1$ -адренорецепторы опосредуется мембранный тип передачи гормонального сигнала по инозитолфосфатному механизму. Через  $\alpha_2$ -адренорецепторы опосредуется мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму с участием  $G_i$ -белка (снижение концентрации цАМФ). Норадреналин опосредует свое действие преимущественно через  $\alpha_1$ -адренорецепторы.

Биологический эффект: действие норадреналина во многом синергично с действием адреналина. Действие этого гормона отличается от адреналина гораздо более сильным сосудосуживающим, прессорным эффектом, значительно меньшим стимулирующим воздействием на силу и частоту сердечных сокращений, слабым действием на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, слабым влиянием на скорость гликолиза, гликогенолиза и липолиза. Норадреналин в меньшей степени повышает потребность миокарда и других тканей в кислороде, чем адреналин.

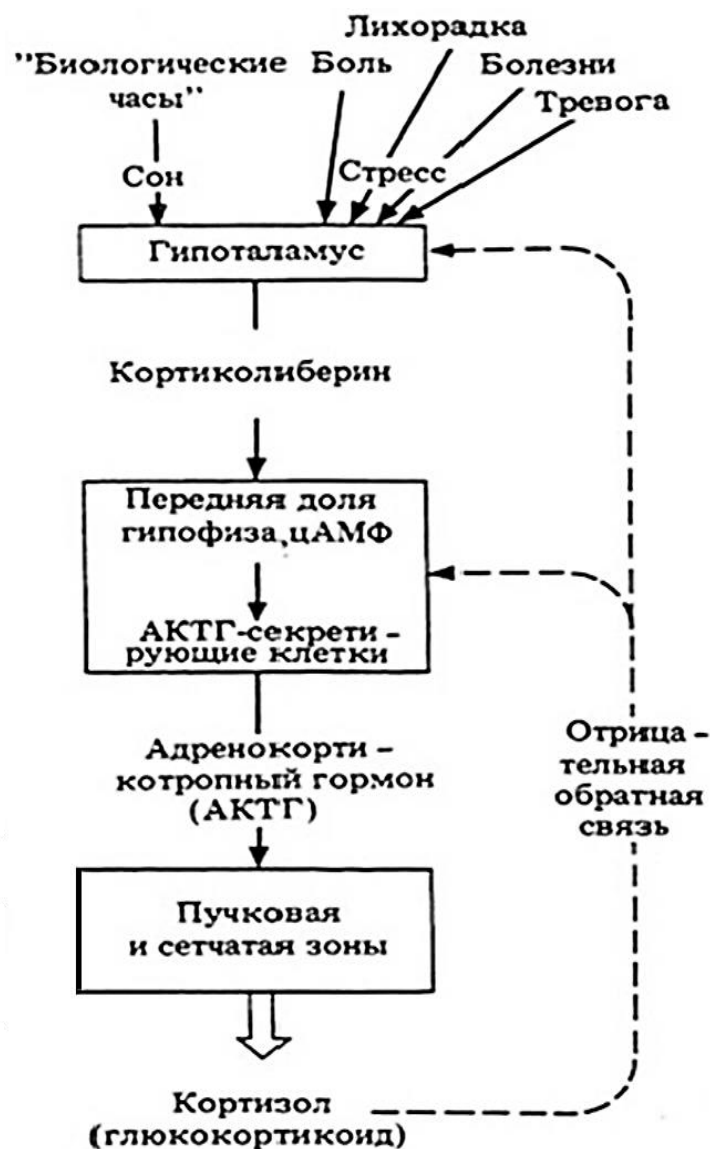
В коре надпочечников различают 3 типа клеток, которые образуют клубочковую, пучковую и сетчатую зону.

### **Глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон и гидрокортизон)**

Глюкокортикоиды – это  $C_{21}$ -стероиды, самым активным гормоном человека этой группы является кортизол. Синтез происходит в пучковой зоне коры надпочечников.

Строение: производное холестерина (*рис. 23*). После секреции кортизол в плазме крови транспортируется к клеткам-мишеням в комплексе с транскортином ( $\alpha$ -глобулин). В свободном (несвязанном) виде в плазме крови находится около 8% гормона, который является биологически активной фракцией. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 1,5–2 часа (*рис. 16*).





*Рис. 16.* Регуляция синтеза глюкокортикоидов

Локализация рецепторов: внутриклеточные специфические рецепторы расположены в клетках-мишенях: гепатоциты, миоциты, адипоциты, фибробласты, эпителиоциты кожного покрова, лимфоциты, клетки лимфоидной ткани.

Механизм действия: цитозольный тип передачи гормонального сигнала, который проявляется в регуляции транскрипции генов, далее – изменении количества мРНК, а затем и содержания ключевых белков-ферментов метаболизма клеток-мишеней.

Биологический эффект: отмечают активацию как анаболических, так и катаболических процессов; мощный противовоспалительный эффект.

Гепатоциты – стимуляция образования глюкозы с помощью усиления скорости глюконеогенеза, а именно усиление синтеза ключевого

фермента этого процесса – фосфоенолпируваткарбоксикиназы; стимуляция скорости синтеза гликогена, ДНК и РНК.

Миоциты – стимуляция катаболизма аминокислот, как субстратов глюконеогенеза, белков, РНК; торможение скорости синтеза белков, ДНК и РНК, всасывания глюкозы.

Адиipoциты – стимуляция скорости липолиза в жировой ткани конечностей, стимуляция скорости липогенеза в жировой ткани лица и туловища.

Лимфоциты – активация гибели, инволюции лимфоидной ткани.

Фибробласты – торможение роста и деления, снижение скорости синтеза коллагена и фибронектина.

### **Минералокортикоиды (альдостерон, 11-дезоксикортикостерон)**

Минералокортикоиды – это  $C_{21}$ -стероиды, самым активным гормоном человека этой группы является альдостерон. Синтез происходит в клубочковой зоне коры надпочечников.

Строение: производное холестерина (*рис. 23*). После секреции альдостерон в плазме крови транспортируется к клеткам-мишеням в комплексе с альбумином.

Локализация рецепторов: внутриклеточные специфические рецепторы расположены в клетках-мишенях: эпителиоциты дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек почек, потовых желез, слизистой оболочки кишечника и слюнных желез.

Механизм действия: цитозольный тип передачи гормонального сигнала, который проявляется в регуляции транскрипции генов, далее – изменении количества мРНК, а затем и содержания ключевых белков-транспортеров электролитов (ионов  $Na^+$  и  $K^+$ ) и ферментов метаболизма клеток-мишеней.

Биологический эффект: суммарный эффект альдостерона выражается в увеличении реабсорбции ионов  $Na^+$  и секреции ионов  $K^+$  в канальцах нефрона, что вызывает задержку  $NaCl$  в организме человека.

Этот эффект реализуется через:

- увеличение количества белков-транспортеров ионов  $Na^+$  из просвета канальца в эпителиальные клетки почечного канальца, обеспечивающих задержку ионов  $Na^+$  из первичной мочи;

- увеличение количества  $Na^+/K^+$ -АТФазы, обеспечивающей транспорт ионов  $Na^+$  из клеток почечного канальца в межклеточное пространство и переносающей ионы  $K^+$  из межклеточного пространства в

клетки почечного канальца, тем самым повышается концентрация ионов  $\text{Na}^+$  и понижается концентрация ионов  $\text{K}^+$  в плазме крови;

- увеличение количества белков-транспортеров ионов  $\text{K}^+$  из эпителиальных клеток почечного канальца в просвет канальца, обеспечивающих секрецию ионов  $\text{K}^+$  в первичную мочу;

- увеличение количества цитратсинтазы – фермента цикла трикарбоновых кислот, которая обеспечивает образование АТФ для активного транспорта ионов.

Нарушения функции: острая надпочечниковая недостаточность является состоянием несовместимым с жизнью и сопровождается декомпенсацией всех видов обмена и процессов адаптации.

Феохромоцитома – опухоль, которая образована хромаффинными клетками, продуцирующая катехоламины. Наблюдается повышение АД, увеличение частоты сердечных сокращений, потливость, повторяющаяся приступообразная головная боль.

Болезнь Аддисона (первичная недостаточность надпочечников, «бронзовая болезнь») – снижение синтеза гормонов коры надпочечников из-за их поражения туберкулезным или аутоиммунным процессом. Наблюдается снижение массы тела, общая слабость, потеря аппетита, тошнота, рвота, снижение артериального давления крови и гиперпигментация кожи.

Вторичная надпочечниковая недостаточность – снижение синтеза гормонов коры надпочечников, связанное с дефицитом АКТГ. Важным диагностическим критерием является отсутствие гиперпигментации кожи.

Гиперкортицизм (гиперпродукция глюкокортикоидов, «стероидный диабет») – увеличение синтеза глюкокортикоидов, гиперсекреции АКТГ при опухолях гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга) и опухолях других локализаций, клетки которых приобретают способность к выработке АКТГ-подобных молекул или кортизола, при гормонально-активных опухолях коры надпочечников (синдром Иценко-Кушинга). Наблюдается гипергликемия в плазме крови, усиление катаболизма белков (снижение мышечной массы), обусловленные активацией глюконеогенеза в гепатоцитах; истончение кожи, остеопороз, инволюция лимфоидной ткани, активация липогенеза в адипоцитах, расположенных в верхней половине тела («лунообразное лицо» и выступающий живот) и липолиза – в адипоцитах нижней части тела. Важным диагно-

стическим критерием является гипертензия, гипернатриемия, гипокалиемия в виду того, что при избытке кортизол обладает минералокортикоидной активностью.

Синдром Конна (первичный гиперальдостеронизм) – увеличение синтеза альдостерона при опухолях или диффузной гипертрофии клеток клубочковой зоны надпочечников. Наблюдается усиление реабсорбции ионов  $\text{Na}^+$  в почечных канальцах и увеличением их концентрации в плазме крови с последующим увеличением объема циркулирующей крови; усиление секреции ионов  $\text{K}^+$  в почечных канальцах и снижением их концентрации в плазме крови. Усиленная потеря ионов  $\text{K}^+$  в почечных канальцах приводит к потере ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{H}^+$  с последующим формированием гипомагниемии в плазме крови, мышечной слабости и метаболического алкалоза.

Вторичный гиперальдостеронизм – увеличение синтеза альдостерона, опосредованное дисбалансом в ренин-ангиотензиновой системе. Ренин и ангиотензин II опосредуют синтез и секрецию альдостерона клетками клубочковой зоны надпочечников.

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гиперальдостеронизма проводится путем определения концентрации альдостерона и активности ренина в плазме крови. При первичном – активность ренина в плазме крови снижена, а при вторичном – повышена.

### **Андрогены (дегидроэпиандростерон, андростендион)**

Андрогены – это  $\text{C}_{19}$ -стероиды, самым активным гормоном человека этой группы является дегидроэпиандростерон, а слабым – андростендион. Синтез происходит в сетчатой зоне коры надпочечников, лимитируется АКТГ. От общего синтеза андрогенов в организме человека – синтез в надпочечниках составляет 5%.

Строение: производное холестерина.

Биологический эффект: являются предшественниками синтеза тестостерона.

### **Гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон)**

Эндокринная функция поджелудочной железы заключается в секреции гормонов, которые синтезируются в островковом аппарате железы. В островковой части выделяют 4 типа клеток: А-клетки ( $\alpha$ -клетки) секретируют глюкагон, В-клетки ( $\beta$ -клетки) – инсулин,

D-клетки ( $\delta$ -клетки) – соматостатин, F-клетки – панкреатический полипептид.

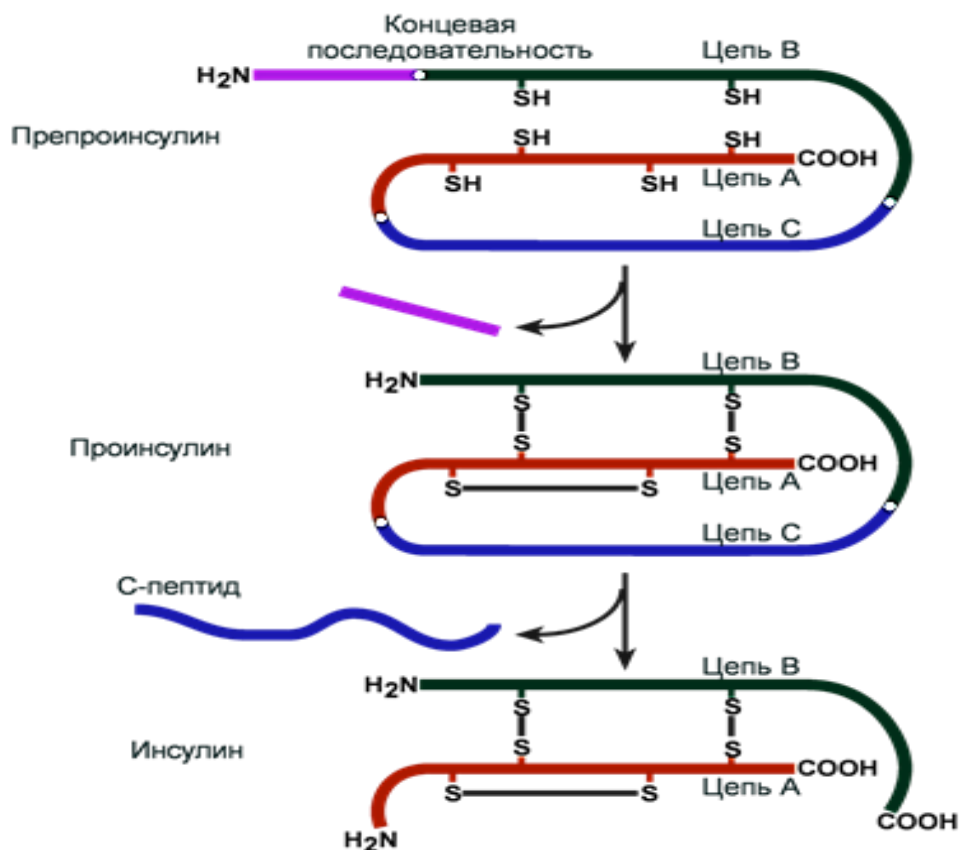
### **Инсулин**

Инсулин – является главным анаболическим гормоном в организме человека.

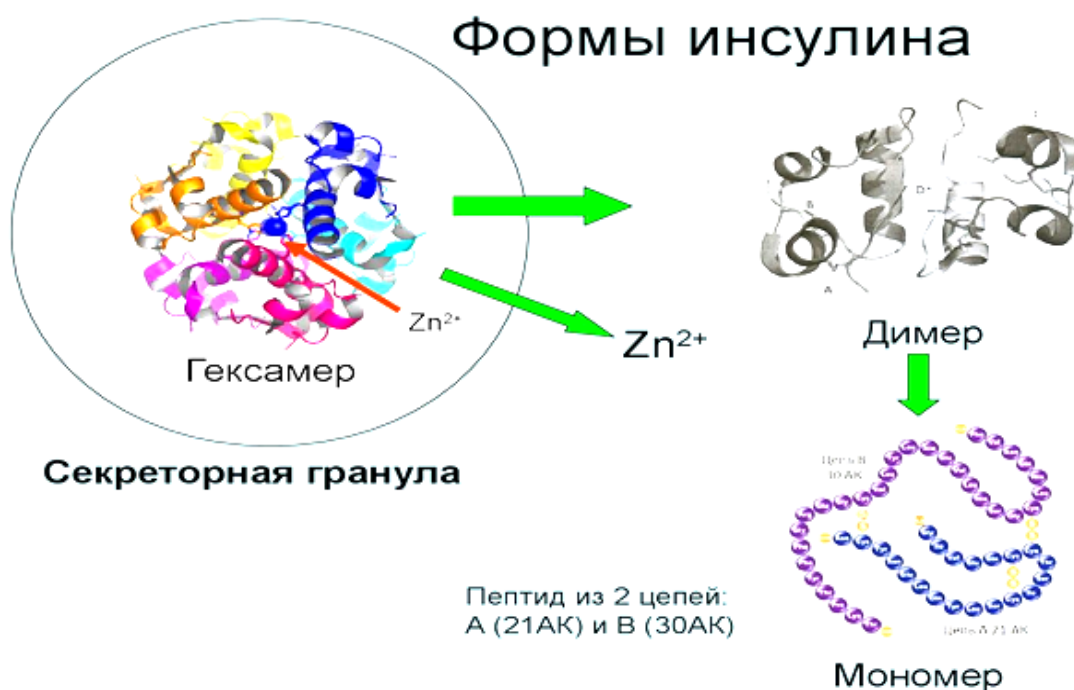
Строение: полипептид, содержащий 51 аминокислотный остаток, состоящий из двух полипептидных цепей (А, состоящую из 21 аминокислотных остатков и В – 30 аминокислотных остатков), соединенных дисульфидными связями между остатками цистеина. Биосинтез гормона включает образование предшественников – препрогормона (110 аминокислотных остатков) и прогормона (86 аминокислотных остатков), которые превращаются в активную форму гормона и С-пептид путем частичного протеолиза. Инсулин и С-пептид в эквимоллярных количествах содержатся в секреторных гранулах. Секреция инсулина и С-пептида происходит путем экзоцитоза зрелых гранул. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 3–10 минут, С-пептида – около 30 минут (*рис. 17, 18*).

Регуляция секреции и синтеза инсулина происходит с помощью глюкозы, которая транспортируется в  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы с помощью транспортеров – ГЛЮТ-2. Глюкоза оказывает как прямое регуляторное действие (взаимодействие с транскрипционными факторами) на экспрессию гена, кодирующего информацию об инсулине, так и опосредованное – через регуляцию секрецию гормона. На секрецию инсулина оказывает влияние внутриклеточная концентрация ионов  $Ca^{2+}$ , при их снижении выделение из гранул гормона резко падает. Помимо этих воздействий повышают секрецию инсулина высокие концентрации СТГ, кортизола, эстрогенов.

Локализация рецепторов: рецепторы к инсулину находятся на плазматической мембране гепатоцитов, адипоцитов, миоцитов и других клеток организма. Помимо этого, инсулиновая стимуляция рецепторов, расположенных на адипоцитах и миоцитах скелетной и сердечной мускулатуры, способствует соединению мембранно-связанной и цитозольной субъединицы глюкозного транспортера ГЛЮТ-4.



*Рис. 17.* Этапы синтеза инсулина из препрогормона



*Рис. 18.* Формы инсулина

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала с помощью рецептора, обладающего тирозинкиназной активностью.

Биологический эффект: эффекты инсулина могут проявляться в течение секунд и минут (транспорт веществ, фосфорилирование и дефосфорилирование внутриклеточных белков, активация и ингибирование внутриклеточных ферментов, синтез РНК) либо через несколько часов (синтез ДНК, белков, регуляция роста клеток).

Инсулин стимулирует снижение концентрации глюкозы в крови (рис. 19).

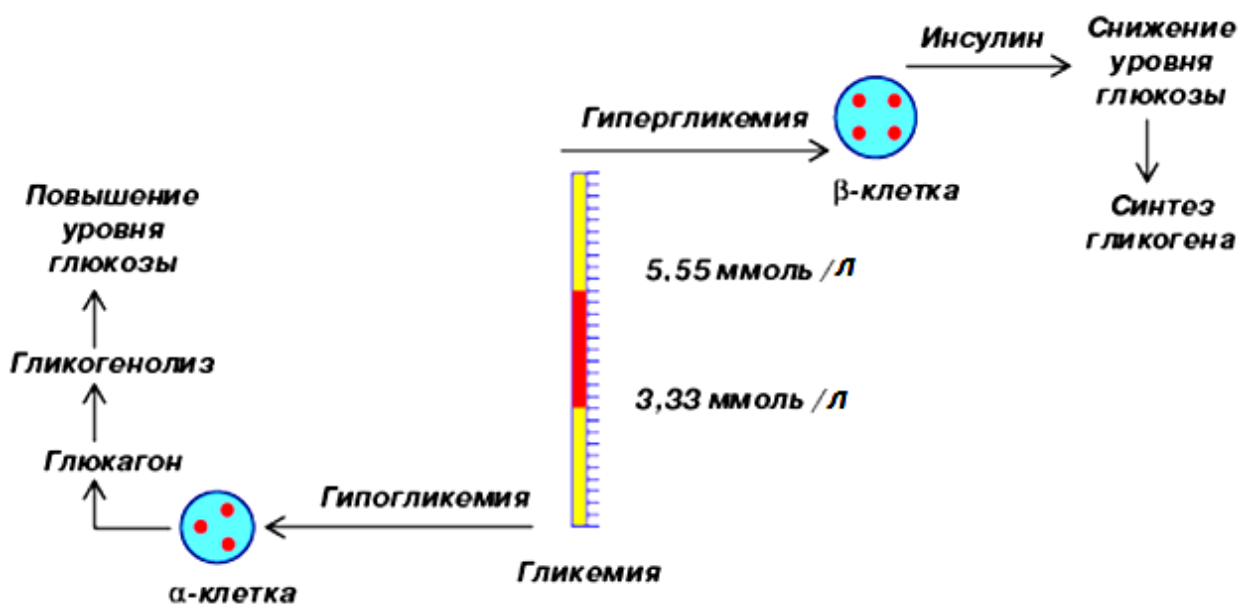


Рис. 19. Регуляция концентрации глюкозы в крови

В гепатоцитах внутриклеточный эффект гормона заключается в активации гликолиза путем повышения активности и количества глюкокиназы в гепатоцитах, фосфофруктокиназы, пируваткиназы; гликогеногенеза – с помощью активации специфических протеинфосфатаз, которые дефосфорилируют гликогенсинтазу, а также фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ; тормозит скорость глюконеогенеза, путем репрессии синтеза фосфоенолпируваткарбоксыкиназы; стимулирует синтез жиров через активацию ацетил-S-КоА-карбоксылазы, цитратлиазы, пальмитоилсинтазы; помимо этого – стимулирует синтез белков.

В миоцитах – происходит активация гликолиза путем повышения активности и количества гексокиназы – в миоцитах, фосфофруктокиназы, пируваткиназы; гликогеногенеза – путем повышения активности специфических протеинфосфатаз, которые дефосфорилируют гликогенсинтазу, а также фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ; стимулирует потребление нейтральных аминокислот и синтез белков в скелетной и сердечной мускулатуре.

В адипоцитах – тормозит мобилизацию жиров путем дефосфорилирования и, тем самым, инактивирования гормончувствительной ТАГ-липазы; стимулирует синтез жиров через активацию ацетил-S-КоА-карбоксилазы, липопротеинлипазы, цитратлиазы, пальмитоилсинтазы.

Нарушения функции: гиперинсулинемия – гиперпродукция инсулина опухолью поджелудочной железы и сахарный диабет, заболевание, возникающее при абсолютном или относительном дефиците синтеза или секреции инсулина.

Гиперинсулинемия проявляется гипогликемией – снижением содержания глюкозы в плазме крови ниже нормы.

Сахарный диабет. Различают диабет 1 типа – инсулинзависимый (ИЗСД) и 2 типа – инсулиннезависимый (ИНСД).

Причиной формирования сахарного диабета могут быть:

- 1) разрушение  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы в результате аутоиммунного, инфекционного (тропные к  $\beta$ -клеткам являются вирус оспы, краснухи, кори, эпидемического паротита, аденовирус, Коксаки, цитомегаловирус), токсического процесса;
- 2) нарушение (мутации) в кодировке участка ДНК, несущей информацию об инсулине;
- 3) нарушение превращения проинсулина в инсулин;
- 4) нарушение в срабатывании транспортеров – ГЛЮТ-2, расположенных на плазматической мембране  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы и, в результате, неадекватном восприятии информации о уровне глюкозы в плазме крови, а, следовательно, и выделяемой дозы инсулина в кровоток;
- 5) снижение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в  $\beta$ -клетках островков поджелудочной железы, которые влияют на секрецию гормона из гранул;
- 6) снижение количества рецепторов к инсулину и их аффинности (блокирование инсулиновых рецепторов антителами) в клетках-мишенях;
- 7) нарушение внутриклеточной передачи инсулинового сигнала в клетках-мишенях.

Инсулинзависимый сахарный диабет – состояние организма, обусловленное гипергликемией из-за снижения синтеза или секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков поджелудочной железы.



Инсулиннезависимый сахарный диабет – состояние организма, обусловленное гипергликемией из-за потери инсулиновой восприимчивости клетками-мишенями.

Ведущим биохимическим показателем для постановки диагноза «сахарный диабет» является содержание глюкозы в сыворотке крови «натощак» (норма – 3,3–5,5 ммоль/л).

Острым осложнением сахарного диабета 1 типа является гипергликемическая кетоацидемическая кома, в основе формирования которой ведущую роль играет активация кетогенеза в печени на фоне сниженного уровня или отсутствия инсулина. При этом у пациента на фоне гипергликемии и кетонемии возникает полидипсия, глюкозурия, полиурия, метаболический ацидоз.

В основе возникновения хронических или отсроченных осложнений сахарного диабета (диабетическая стопа, катаракта, микроангиопатия, нефропатия) лежит гликозилирование белков интимы сосудов, рецепторов цитоплазматических мембран и др. Для определения «давности» возникновения гипергликемии в организме пациента (особенно в случае сахарного диабета 2 типа) основываются на определении содержания гликированного (гликозилированного) гемоглобина. Степень поражения почечного фильтра оценивается с помощью микроальбуминурии.

### **Глюкагон**

Строение: пептид, содержащий 29 аминокислотных остатков, состоящий из одной цепи. Биосинтез глюкагона происходит в  $\alpha$ -клетках островков поджелудочной железы, в нейроэндокринных клетках кишечника. Синтез активной формы гормона происходит путем частичного протеолиза неактивного предшественника, таким образом, в клетках поджелудочной железы образуется глюкагон, в клетках кишечника – глюкагоноподобные пептиды (GLP-1, GLP-2, глицентин и др.). В плазме крови глюкагон транспортируется в свободном виде. Период полураспада гормона в плазме крови составляет 5 минут.

Локализация рецепторов: рецепторы к глюкагону находятся на плазматической мембране гепатоцитов и адипоцитов.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: суммарный эффект глюкагона заключается в активации гликогенолиза и глюконеогенеза, торможение гликолиза и гликогеногенеза в гепатоцитах, стимуляции липолиза – в адипоцитах.

В гепатоцитах активация распада гликогена происходит путем активации гликогенфосфорилазы, торможение синтеза гликогена – путем снижения активности гликогенсинтазы, а именно с помощью фосфорилирования этих ферментов; снижение скорости окисления глюкозы связано с фосфорилированием и замедлением активности пируваткиназы и фосфофруктокиназы. Стимулирование синтеза глюкозы из неуглеводных компонентов в гепатоцитах происходит при длительной рецепторной стимуляции глюкагоном путем индукции синтеза мРНК ферментов глюконеогенеза: глюкозо-6-фосфатазы, фосфоенолпируваткарбоксихиназы, фруктозо-1,6-дифосфатазы.

В адипоцитах глюкагон стимулирует липолиз путем активации гормончувствительной ТАГ-липазы, а именно с помощью ее фосфорилирования.

**Гормоны желудочно-кишечного тракта (гастрин, секретин, холецистокинин, мотилин, панкреатический полипептид, энтероглюкагон, глицентин, вазоактивный интестинальный пептид)**

На сегодняшний день из тканей желудочно-кишечного тракта выделено более 10 биологически активных пептидов.

Истинным эндокринным эффектом обладают: гастрин, секретин, желудочный ингибирующий полипептид (GIP), холецистокинин, мотилин, панкреатический полипептид и энтероглюкагон.

Паракринным или нейроэндокринным действием обладают: вазоактивный интестинальный пептид (VIP), соматостатин.

Для этих пептидов характерно наличие множественных форм, имеющих структурное и функциональное сходство. Главным желудочно-кишечным гормоном является секретин. Остальные пептиды подразделяются на 2 семейства (согласно сходству первичной структуры и функции): семейство гастрин – гастрин и холецистокинин, семейство секретина – секретин, глюкагон, желудочный ингибирующий полипептид (GIP), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), глицентин.

Механизмы действия гормонов ЖКТ недостаточно изучены.

## **Гормоны щитовидной железы (трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), тироксин (тетрайодтиронин, Т<sub>4</sub>), кальцитонин)**

### **Трийодтиронин (Т<sub>3</sub>) и тироксин (тетрайодтиронин, Т<sub>4</sub>)**

Биосинтез йодтиронинов происходит в фолликулярной зоне щитовидной железы и нуждается в своевременной поставке йода в клетки железы. Йод в организм человека поступает с пищей. Суточная потребность йода составляет 150–200 мкг.

Транспорт йода в клетки щитовидной железы осуществляет специальный белок-транспортер против электрохимического градиента с затратой энергии, работа этого переносчика сопряжена с функционированием Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы (соотношение концентрации ионов I<sup>-</sup> в железе к содержанию в плазме крови в норме составляет 25:1).

Ион йода обладает реакционной способностью в состоянии I<sup>+</sup>, которую он приобретает в результате срабатывания тиреопероксидазы, катализирующей окисление I<sup>-</sup> в присутствии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Строение: йодированные производные тирозина – 3, 5, 3'-трийодтиронин (Т<sub>3</sub>) и 3, 5, 3',5'-тетрайодтиронин (тироксин, Т<sub>4</sub>).

Йодтиронины синтезируются в составе белка – тиреоглобулина. Тиреоглобулин – это гликопротеин с молекулярной массой 660 кДа, содержащий в своем составе 115 аминокислотных остатков тирозина. По остаткам тирозина происходит взаимодействие окисленного йода (I<sup>+</sup>) с помощью тиреопероксидазы (Se-зависимый, гемсодержащий фермент). В результате этого катализа образуются моно- и дийодтирозины. Далее две молекулы дийодтирозинов способны конденсироваться с образованием тетрайодтиронина, а конденсация моно- и дийодтирозинов дает образование трийодтиронинов. Трийодтиронины и тетрайодтиронины в составе тиреоглобулина транспортируются из коллоида в фолликулярную клетку щитовидной железы путем эндоцитоза. Далее, под действием лизосомальных гидролаз, происходит высвобождение трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тетрайодтиронина (тироксин, Т<sub>4</sub>). За сутки щитовидная железа синтезирует 80–100 мкг тетрайодтиронина (тироксин, Т<sub>4</sub>) и 5 мкг трийодтиронина (Т<sub>3</sub>). Кроме этого 22–25 мкг трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) образуется в периферических тканях путем в результате дейодирования Т<sub>4</sub> («реверсивная» форма Т<sub>3</sub>), которая полностью лишена биологической активности.

Регуляция скорости синтеза и секреции йодтиронинов происходит с помощью гипоталамо-гипофизарной системы по механизму отрицательной обратной связи – на снижение концентрации в плазме крови

йодтиронинов происходит стимуляция секреции тиреолиберина и ТТГ.

Транспорт трийодтиронина ( $T_3$ ) и тетраiodтиронина ( $T_4$ ) в плазме крови осуществляется с помощью тироксинсвязывающего глобулина и тироксинсвязывающего преальбумина. Тироксинсвязывающий глобулин является основным транспортным белком йодтиронинов и формой их депонирования. В норме тироксинсвязывающий глобулин связывает практически все молекулы трийодтиронина ( $T_3$ ) и тетраiodтиронина ( $T_4$ ) и только около 0,03%  $T_4$  и 0,3%  $T_3$  находятся в плазме крови в свободной форме, которая обуславливает биологическую активность йодтиронинов.

Период полураспада трийодтиронина ( $T_3$ ) в плазме крови составляет 24–36 часов, тетраiodтиронина ( $T_4$ ) – 168 часов (7 дней) (рис. 20).

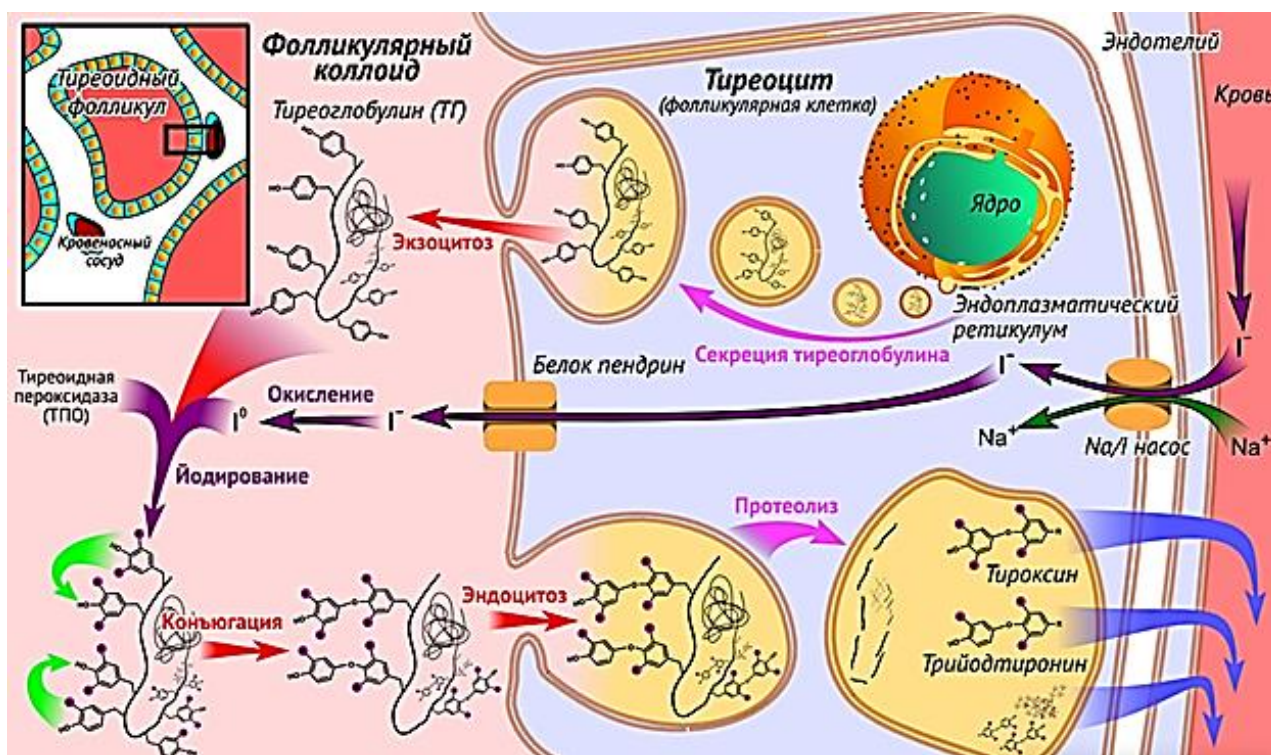


Рис. 20. Синтез и секреция йодтиронинов

Основной биологически активной формой йодтиронинов является трийодтиронин, так как его сродство к рецепторам клеток-мишеней в 10 раз выше, чем у тетраiodтиронина.

Локализация рецепторов: рецепторы к йодтиронинам располагаются на практически всех типах клеток организма человека.

К клеткам-мишеням различают 2 типа рецепторов к этим гормонам: высокоспецифичные рецепторы – находятся в ядре и при образовании комплекса гормон+рецептор взаимодействуют с определенными участками ДНК, регулируя экспрессию генов; низкоспецифичные рецепторы – располагаются в цитоплазматической мембране, обеспечивают связывание гормонов для удержания их в непосредственной близости к клетке.

Механизм действия: цитозольный тип передачи гормонального сигнала, который проявляется в регуляции транскрипции генов, далее – изменении количества мРНК, а затем и содержания ключевых белков-регуляторов метаболизма клеток-мишеней.

Биологический эффект: суммарный эффект физиологической дозы йодтиронинов заключается в ускорении биосинтеза белка, стимуляции процессов роста и клеточной дифференцировки. Высокие концентрации трийодтиронина ( $T_3$ ) тормозят биосинтез белка и стимулируют катаболические процессы в клетках-мишенях.

Метаболический эффект йодтиронинов заключается в ускорении энергетических процессов, что влечет за собой повышение поглощения кислорода клетками. Этот эффект реализуется во всех органах, кроме клеток мозга, ретикуло-эндотелиальной системы и гонад.

В гепатоцитах под действием трийодтиронина ( $T_3$ ) происходит ускорение гликолиза, активация синтеза холестерина и желчных кислот, помимо этого повышается чувствительность клеток к адреналину, что проявляется в активации гликогенолиза.

В адипоцитах трийодтиронин ( $T_3$ ) повышает чувствительность клеток к адреналину и в результате происходит активация липолиза.

В миоцитах действие физиологической концентрации трийодтиронина ( $T_3$ ) сопровождается увеличением потребления глюкозы, стимулированием биосинтеза белка, увеличением мышечной массы. Гормон также повышает чувствительность миоцитов к адреналину.

В аденогипофизе трийодтиронин ( $T_3$ ) ускоряет транскрипцию мРНК гормона роста (СТГ).

Нарушения функции: среди заболеваний щитовидной железы принято различать гипотиреоз и гипертиреоз.

**Гипотиреоз** – это недостаточность синтеза йодтиронинов щитовидной железой. Это состояние может быть вызвано недостаточностью функции щитовидной железы, аденогипофиза и/или гипоталамуса.

Гипотиреоз новорожденных (врожденный) – кретинизм, сопровождается множественными врожденными нарушениями физического и умственного развития.

Гипотиреоз у детей старшего возраста протекает в виде отставания роста организма, но без задержки умственного развития.

Микседема – наиболее тяжелая форма гипотиреоза, сопровождается отеком кожи и подкожной клетчатки за счет накопления гликозаминогликанов и воды; снижением частоты сердечных сокращений, вялостью, сонливостью, сухостью кожи, ощущением холода в конечностях, формированием избыточной массы тела (ожирение).

Зоб Хашиото – это хронический аутоиммунный тиреоидит, состояние организма при котором ткань щитовидной железы воспринимается иммунной системой как чужеродная и подвергается атаке с последующим разрушением и, как следствие, снижением синтеза йодтиронинов.

Эндемический зоб (нетоксический зоб) – гипотиреоз, развивается в результате недостатка йода в организме человека из-за снижения его поступления с пищей и водой.

**Гипертиреоз** – это повышенная продукция йодтиронинов щитовидной железой.

Диффузный токсический зоб (Базедова болезнь) – гипертиреоз, при котором отмечают увеличение концентрации йодтиронинов в плазме крови в 2–5 раз выше нормы, размеров щитовидной железы и симптомы тиреотоксикоза: учащение частоты сердечных сокращений, мышечная слабость, снижение массы тела при наличии повышенного аппетита, повышенная потливость, увеличение температуры тела до субфебрильного значения, тремор конечностей, возбужденное состояние организма (плаксивость), экзофтальм (пучеглазие).

Болезнь Грейвса – гипертиреоз в результате образования антител (IgG) к тиреоидным антигенам (рецепторам) на плазматической мембране клеток щитовидной железы, что приводит к избыточному неконтролируемому синтезу  $T_3$  и  $T_4$ .

### **Кальцитонин**

Кальцитонин – антагонист паратгормона.

Строение: пептид, содержащий 32 аминокислотных остатка, имеющих одну дисульфидную связь. Биосинтез гормона происходит в па-

рафолликулярных К-клетках щитовидной железы или С-клетках паращитовидных желез в виде высокомолекулярного белка-предшественника.

Регуляция секреции кальцитонина происходит с помощью концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме крови: на увеличение концентрации ионов происходит выделение гормона, на уменьшение – снижение секреции гормона.

Локализация рецепторов: рецепторы к кальцитонину расположены на остеокластах, эпителиальных клетках дистальных извитых канальцах почек.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: основной эффект кальцитонина заключается в поддержании нормальной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме крови (2,0–2,6 ммоль/л), ионизированный  $\text{Ca}^{2+}$  1,1–1,3 ммоль/л.

В остеокластах кальцитонин оказывает ингибирующее влияние на высвобождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из костной ткани, снижая активность этих клеток.

В эпителиоцитах дистальных извитых канальцев почек гормон снижает канальцевую реабсорбцию ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

Таким образом, кальцитонин способствует снижению высвобождения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из остеокластов и увеличению экскреции ионов с мочой через почки.

Половой особенностью является зависимость секреции кальцитонина от уровня эстрогенов. При недостатке эстрогенов в организме секреция кальцитонина снижается, тем самым происходит ускорение мобилизации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из костной ткани и формирование остеопороза. В категорию риска попадают женщины при развитии климакса.

## **Гормон паращитовидной железы (паратгормон)**

### **Паратгормон**

Строение: полипептид с молекулярной массой 9,5 кДа, содержащий 84 аминокислотных остатков, состоящий из одной цепи. Биосинтез паратгормона происходит в паращитовидных железах в виде пре-прогормона, содержащего 115 аминокислотных остатков. При отщеплении сигнального пептида (25 аминокислотных остатков) от пре-прогормона в момент переноса эндоплазматический ретикулум образуется прогормон, содержащий 90 аминокислотных остатков. Зрелый

биологически активный гормон образуется путем отщепления 6 аминокислотных остатков от прогормона в аппарате Гольджи. Паратгормон упаковывается и хранится в везикулах – секреторных гранулах аппарата Гольджи.

Регуляция секреции паратгормона происходит с помощью концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме крови: на снижение концентрации ионов происходит выделение гормона.

Локализация рецепторов: рецепторы к паратгормону расположены на остеобластах, остеоцитах, эпителиальных клетках дистальных извитых канальцах почек.

Механизм действия: мембранный тип передачи гормонального сигнала по аденилатциклазному механизму.

Биологический эффект: основной эффект паратгормона заключается в повышении концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и снижении концентрации фосфатов в плазме крови.

При взаимодействии паратгормона с рецепторами остеобластов происходит усиленная секреция инсулиноподобного фактора роста 1 и цитокинов, которые стимулируют образование мРНК белков-ферментов: щелочной фосфатазы и коллагеназы. Эти ферменты, воздействуя на компоненты костного матрикса, вызывают его распад и происходит выделение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатов из костной ткани в плазму крови.

В эпителиоцитах дистальных извитых канальцев почек гормон способствует реабсорбции ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и снижает их экскрецию с мочой, помимо этого снижает реабсорбцию фосфатов и повышает их экскрецию с мочой.

Паратгормон индуцирует синтез кальцитриола в организме человека.

Нарушения функции: среди заболеваний паращитовидной железы принято различать гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз.

Гиперпаратиреоз – это повышенная продукция паратгормона клетками паращитовидной железы.

Первичный гиперпаратиреоз – это состояние организма, при котором нарушается механизм подавления секреции паратгормона при гиперкальциемии. Причинами этого являются опухоль или диффузная гиперплазия паращитовидной железы. Гиперпродукция паратгормона приводит к мобилизации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатов из костной ткани, повышению реабсорбции ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в эпителиоцитах дистальных извитых канальцев почек. В результате этого отмечают гиперкальциемию,



приводящую к формированию снижения нервно-мышечной возбудимости, мышечной гипотонии, риску переломов костей, уролитиазу.

Вторичный гиперпаратиреоз – это состояние организма, при котором повышение секреции паратгормона связано с гипокальциемией в плазме крови. Сниженный уровень кальция в плазме крови возникает из-за почечной недостаточности, нарушения всасывания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике.

Гипопаратиреоз – это сниженная продукция паратгормона клетками паращитовидной железы с последующим формированием гипокальциемии в плазме крови. При этом состоянии отмечают повышение нервно-мышечной проводимости, приступы тонических судорог дыхательных мышц и диафрагмы, ларингоспазм.

**Гормоны половых желез (эстрогены (эстрадиол, эстриол, эстрон), прогестерон, тестостерон, дигидротестостерон)**

### **Мужские половые гормоны**

95% биосинтеза андрогенов происходит в интерстициальных клетках Лейдига семенников под действием лютеинизирующего гормона (ЛГ) и около 5% – в корковом слое надпочечников под действием АКТГ.

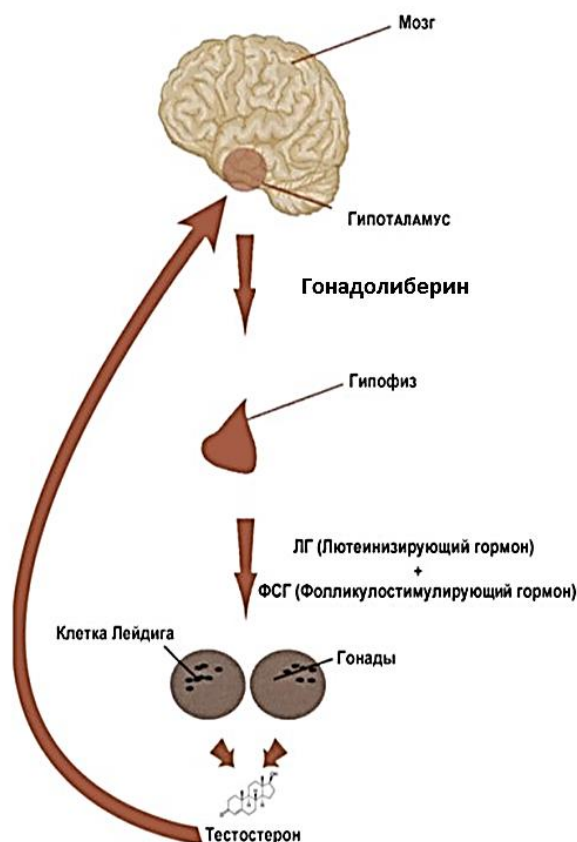
Предшественником андрогенов является холестерол (*рис. 23*). Скорость-лимитирующей реакцией биосинтеза андрогенов является образование прегненолона и отщепление боковой цепи холестерола между C20 и C22. Активация ферментов, выполняющих этот катализ, происходит при взаимодействии лиганда (ЛГ) с рецептором, который опосредует активацию аденилатциклазного механизма передачи гормонального сигнала и повышение внутриклеточной концентрации цАМФ.

Различают два мужских половых гормона – тестостерон и дигидротестостерон, последний является более активным веществом по сравнению с первым.

### **Тестостерон**

**Строение:** производное холестерола, из которого образуется прегненолон. В катализе превращения прегненолона в тестостерон принимает участие пять микросомальных ферментов и может протекать двумя путями: через образование прогестерона (преобладает в семенниках человека) или дегидроэпиандростерона (*рис. 23*). За сутки у мужчин выделяется 5 мг тестостерона.

Тестостерон является регулятором секреции ЛГ и ФСГ аденогипофизом по механизму отрицательной обратной связи (*рис. 21*).



*Рис. 21.* Регуляция синтеза тестостерона

Транспорт тестостерона в плазме крови осуществляется с помощью альбумина (40%) и секс-гормонсвязывающего  $\beta$ -глобулина (58%), 2% гормона находится в свободном состоянии и проявляет биологическую активность.

### **Дигидротестостерон**

Строение: производное тестостерона. При участии цитоплазматической НАДФН-зависимой  $5\alpha$ -редуктазы происходит восстановление двойной связи в первом кольце и 3-кетогруппы. На осуществление этой реакции используется около 4% тестостерона. Дигидротестостерон образуется в семенных канальцах, предстательной железе, коже, наружных половых органах. За сутки у мужчин выделяется 400 мкг этой формы гормона.

Локализация рецепторов: рецепторы к тестостерону и дигидротестостерону расположены в эмбриональных вольфовых структурах, сперматогониях, миоцитах, костях, почках и мозге.

Механизм действия: цитозольный тип передачи гормонального сигнала, который проявляется в регуляции транскрипции генов, далее – изменении количества мРНК, а затем и содержания ключевых белков-регуляторов метаболизма клеток-мишеней, отвечающих за репродуктивную функцию организма.

Биологический эффект: суммарный эффект андрогенов заключается в мощном анаболическом действии и стимуляции клеточного деления, но зависит от периода жизни организма. Андрогены стимулируют формирование вторичных половых признаков организма по мужскому типу.

Эмбриональный период – под действием андрогенов происходит образование из вольфова протока придатка яичка (эпидидимис), семявыносящего протока, семенного пузырька; маскулинизация мозга.

Пубертатный период – скачкообразное, неравномерное увеличение линейных размеров тела, скелетных мышц, рост костей, но при одновременной стимуляции сращения эпифизов длинных костей с их стволами; изменение структуры кожи, волос; утолщение голосовых связок, увеличение объема гортани и, как следствие, снижение тембра голоса; стимуляция секреции сальных желез.

### **Женские половые гормоны**

Биосинтез женских половых гормонов происходит в яичниках, а именно в клетках теки фолликулов с дальнейшей ароматизацией андрогенов в клетках гранулезы.

Предшественником эстрогенов является холестерол. Активация ферментов, выполняющих катализ, происходит при взаимодействии лиганда (ЛГ или ФСГ) с рецептором, который опосредует активацию аденилатциклазного механизма передачи гормонального сигнала и повышение внутриклеточной концентрации цАМФ.

Клетки теки имеют на своей мембране рецепторы к ЛГ, при взаимодействии с которыми активируется фермент, отщепляющий боковую цепь холестерола и превращающий его в прегненолон, а затем в основной андроген яичников – андростендион.

Клетки гранулезы имеют на своей мембране рецепторы к ФСГ, при взаимодействии с которыми активируется ароматазный ферментативный комплекс (содержащий цитохром P450-оксидазу и НАДФН-зависимую гидроксилазу), стимулирующий превращение андрогенов (которые выработались в клетках теки) в эстрогены.

В клетках теки синтезируется очень мало эстрогенов, основной синтез которых происходит в клетках гранулезы и в желтом теле. Кроме этого, синтез эстрогенов происходит в корковом слое надпочечников, в адипоцитах, гепатоцитах, коже, в фетоплацентарном комплексе во время беременности.

Наиболее активными являются  $17\beta$ -эстрадиол и прогестерон.

Транспорт эстрогенов в плазме крови осуществляется с помощью альбумина и секс-гормонсвязывающим  $\beta$ -глобулином (95%), 5% гормона находится в свободном состоянии и проявляет биологическую активность.

### **Эстрогены (эстрадиол, эстриол, эстрон, прогестерон)**

Строение: производные холестерина (*рис. 23*).

Локализация рецепторов: рецепторы к эстрогенам расположены в костной, хрящевой ткани, коже, интима кровеносных сосудов, гепатоцитах.

Механизм действия: цитозольный тип передачи гормонального сигнала, который проявляется в регуляции транскрипции генов, далее – изменении количества мРНК, а затем и содержания ключевых белков-регуляторов метаболизма клеток-мишеней, отвечающих за репродуктивную функцию организма.

Биологический эффект: суммарный эффект эстрогенов заключается в анаболическом действии и стимуляции клеточного деления, но зависит от периода жизни организма. Эстрогены стимулируют формирование вторичных половых признаков организма по женскому типу, регулируют транскрипцию участка гена, который кодирует информацию о рецепторе к прогестерону.

Эстрогены поддерживают нормальную структуру кожи и кровеносных сосудов, стимулируют синтез белков-транспортеров тиреоидных и половых гормонов, факторов свертывания крови II, VII, IX, X, снижают синтез антитромбина III.

Непосредственно перед родами эстрогены совместно с простагландином  $F_{2\alpha}$  повышают чувствительность миометрия матки к действию окситоцина, что обеспечивает схваткообразные движения матки во время родовой деятельности.

Эстрогены регулируют менструальный цикл в женском организме. Различают фолликулиновую и лютеиновую фазу цикла.

**Фолликулиновая фаза** характеризуется базовой с постепенным увеличением секрецией ФСГ и ЛГ из аденогипофиза, выработкой эстрогенов яичниками. Началом этой стадии является первый день кровотечения.

Клетки-мишени – клетки теки, клетки гранулезы и эндометрий матки. Действие на яичники, ФСГ обеспечивает лидирование одного из множества созревающих фолликулов. При достижении максимальных размеров происходит разрыв фолликула и выход зрелой яйцеклетки, а также в плазме крови отмечается пик концентрации эстрогенов, ФСГ и ЛГ. Выход яйцеклетки называется овуляцией, которая происходит на 12–15 день цикла. Яйцеклетка захватывается фибрами маточной трубы из брюшной полости и с помощью ворсинок, выстилающих поверхность маточной трубы, перемещается к полости матки.

Эндометрий матки под действием ФСГ увеличивает число эпителиоцитов и их высоту, таким образом, реализуется пролиферативная стадия роста эндометрия.

После реализации овуляции, резкое увеличение содержания эстрогенов в плазме крови, по механизму обратной отрицательной связи, снижает секрецию ФСГ и ЛГ из аденогипофиза.

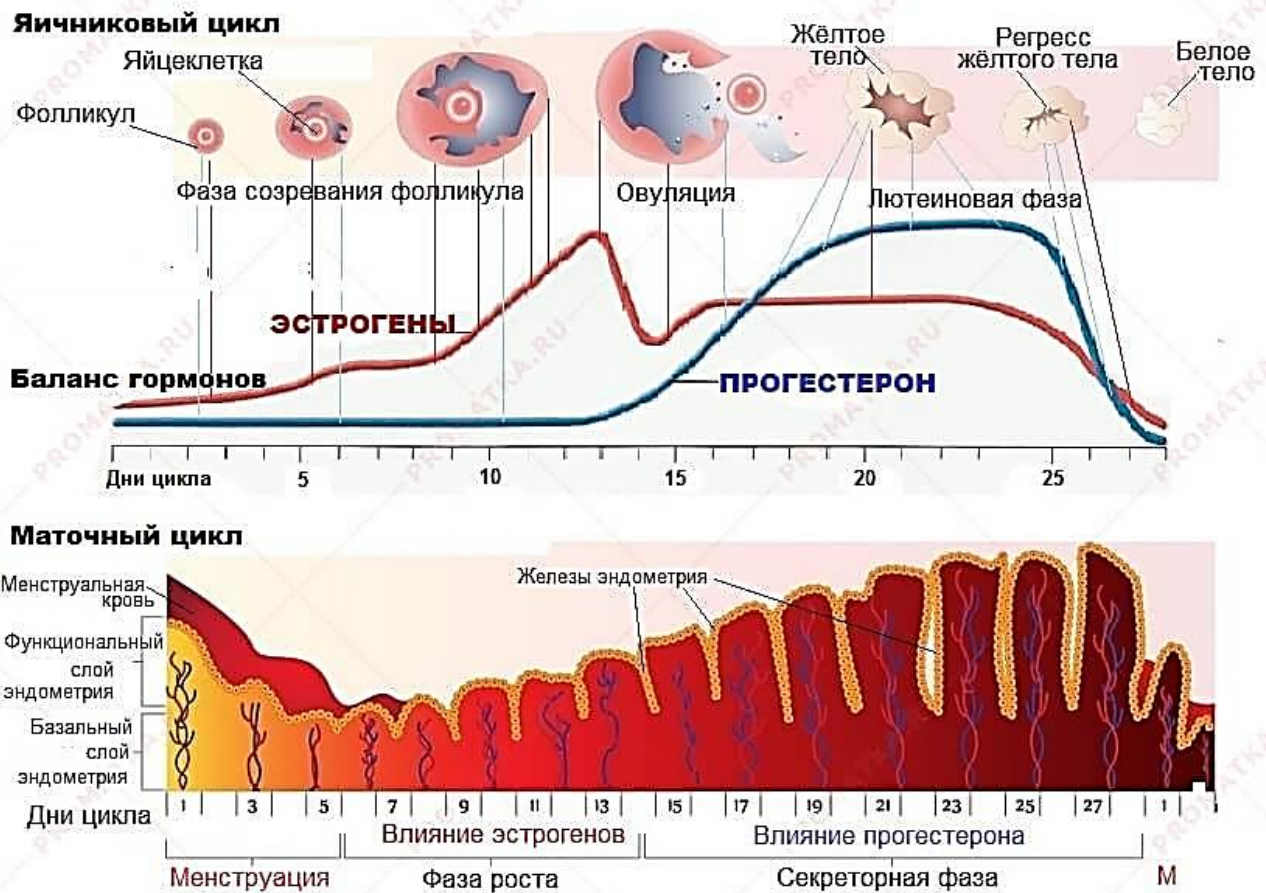
**Лютеиновая фаза** характеризуется нарастающей секрецией прогестерона желтым телом.

Клетки-мишени – эндометрий матки. Пролиферативный эндометрий матки под действием эстрогенов и прогестерона превращается в секреторный.

Это необходимо для имплантации оплодотворенной яйцеклетки в случае возникновения беременности. При наступлении беременности – гормоном первого триместра является прогестерон, за продукцию которого отвечает фетоплацентарный комплекс.

При отсутствии оплодотворения, высокий уровень прогестерона в плазме крови, по механизму обратной отрицательной связи, снижает секрецию ФСГ и ЛГ из аденогипофиза, а яйцеклетка удаляется вместе с отторгаемым эндометрием в следующий менструальный цикл (*рис. 22*).

## Менструальный цикл



*Рис. 22.* Изменение содержания женских половых гормонов по фазам менструального цикла

**Гормоны плаценты (хорионический гонадотропин, эстрогены, прогестерон, хорионический соматомаммотропин, релаксин)**

Функция гормонов плаценты – это регуляция нормального течения беременности и развития плода.

### Человеческий хорионический гонадотропин

Секреция этого гормона начинается примерно с 9-го дня гестации. В течение I триместра беременности концентрация гормона в плазме крови беременной женщины интенсивно нарастает до максимума на 9–12-й неделях.

Появление в моче хорионического гонадотропина женщины с нормальным менструальным циклом является диагностическим критерием наличия беременности.

## Эстрогены

На протяжении всего периода беременности концентрация эстрогенов в плазме крови беременной женщины постоянно увеличивается. Основным эстрогеном, синтезируемым в плаценте, является эстриол, в меньшем количестве синтезируются  $17\beta$ -эстрадиол и эстрон. Плацентарный синтез эстриола обеспечивается поступлением от плода предшественника –  $16\alpha$ -гидроксидегидроэпиандростерона; источником  $17\beta$ -эстрадиола и эстрона является дегидроэпиандростерон матери и плода.

Определение в моче беременной женщины производных этих гормонов свидетельствует о нормальном функционировании фетоплацентарного комплекса.

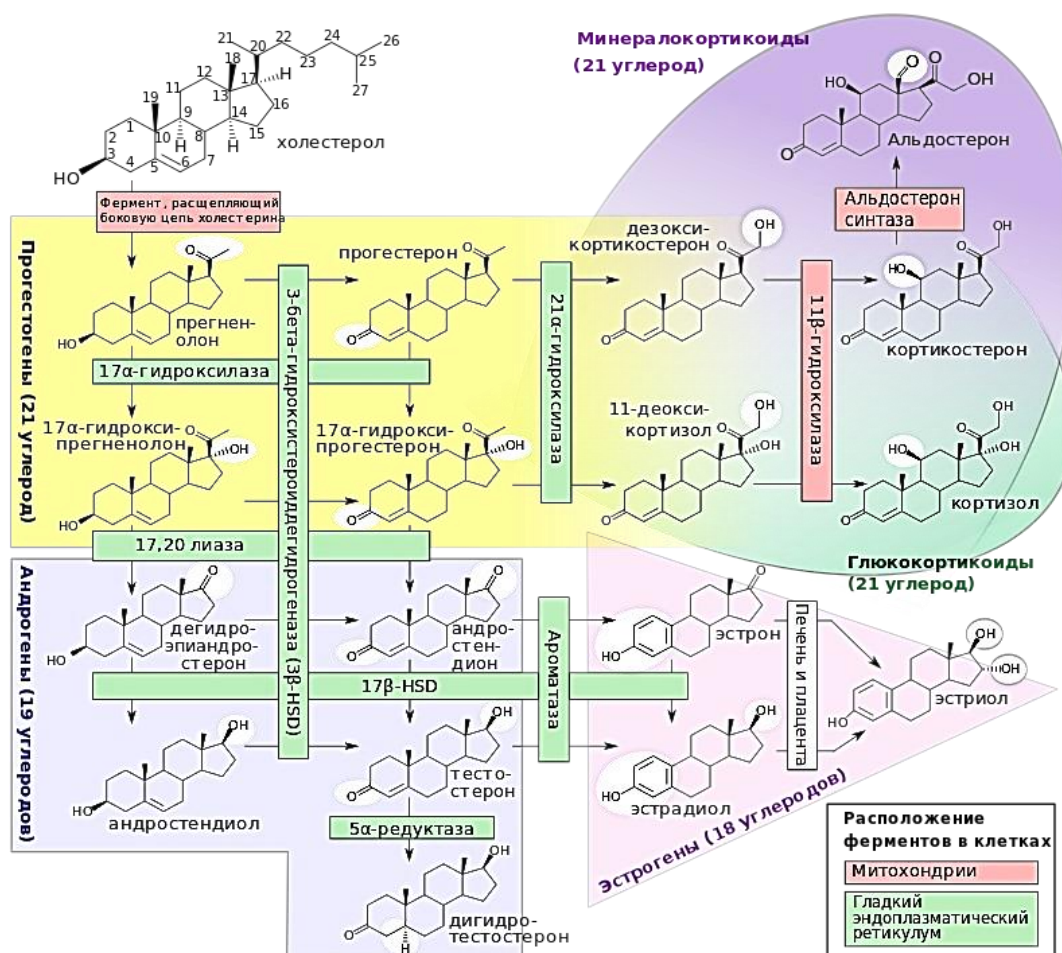


Рис. 23. Синтез минералокортикоидов, глюкокортикоидов и половых гормонов

## Прогестерон

Прогестерон обеспечивает сохранение жизнеспособности плода во время его развития в полости матки. Примерно с 12-й недели бере-

менности в плазме крови беременной женщины сохраняется постоянный повышенный уровень прогестерона, который достигает концентрации порядка 500 нмоль/л во II и III триместрах беременности.

Прогестерон существенно снижает сократительные свойства миометрия во время беременности, так как блокирует чувствительность рецепторов матки к окситоцину.

Непосредственно перед родами происходит снижение секреции прогестерона и увеличение эстрогенов в плазме крови, которые резко увеличивают чувствительность миометрия к окситоцину.

Нарушения функции: на ранних сроках гестации недостаточная секреция гормона организмом может стать причиной спонтанного аборта.

### **Человеческий хорионический соматомаммотропин**

По структуре и функции хорионический соматомаммотропин идентичен пролактину аденогипофиза и поэтому имеет другое название – человеческий плацентарный лактоген. Действие гормона на ткани идентично гормону роста, так как они имеют одинаковую молекулярную структуру. Гормон стимулирует захват аминокислот клетками тканей плода и усиливает рост его тела. Под действием этого гормона в адипоцитах беременной женщины активируется липолиз, что позволяет организму использовать запасы жира как альтернативный источник энергии при дефиците белков и углеводов.

Хорионический соматомаммотропин оказывает антиинсулиновый эффект, поддерживая необходимый уровень глюкозы в плазме крови для обеспечения жизнедеятельности организма плода и матери.

Нарушения функции: на ранних сроках гестации недостаточная секреция гормона в плаценте может стать причиной спонтанного аборта, а на поздних – служит диагностическим критерием недостаточной секреторной функции плаценты.

### **Релаксин**

Релаксин в I триместре беременности секретируется клетками желтого тела, а в поздние сроки – децидуальными клетками эндометрия. Функция этого гормона в наибольшей степени проявляется в подготовке родовых путей к родам: расслабление тазовых связок и, особенно, шейки матки. В течение беременности гормон снижает возбудимость клеток миометрия и их сократительную способность.



# РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

## Основная

1. Биохимия : учебник / ред. Е. С. Северин. – 5-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-3762-9. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://ezproxy.ssmu.ru:2877/book/ISBN9785970437629.html>

2. Лабораторный практикум по биохимии : учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов / О. Л. Носарева, Е. А. Степовая, Т. С. Федорова и др. – Томск : Издательство СибГМУ, 2016. – 201 с. – Текст : электронный // ЭБС «СибГМУ» : [сайт]. – URL : [http://irbis64.medlib.tomsk.ru/cgi-bin/irbis64r\\_14/cgiirbis\\_64.exe?LNG=&C21COM=2&I21DBN=BOOK&P21DBN=BOOK&Z21ID=1714602544010088368332&Image\\_file\\_name=ft1261.pdf&IMAGE\\_FILE\\_DOWNLOAD=1](http://irbis64.medlib.tomsk.ru/cgi-bin/irbis64r_14/cgiirbis_64.exe?LNG=&C21COM=2&I21DBN=BOOK&P21DBN=BOOK&Z21ID=1714602544010088368332&Image_file_name=ft1261.pdf&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1)

## Дополнительная

1. Биохимия: учебник для студентов медицинских вузов / ред. Е. С. Северин. – 5-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-1195-7 – Текст: непосредственный.

2. Березов, Т. Т. Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин– 3-е изд., стереотипное. – Москва : Медицина, 2008. – 704 с. – ISBN 5-225-04685-1. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://ezproxy.ssmu.ru:2877/book/ISBN5225046851.html>

3. Сборник ситуационных задач по биохимии : учебное пособие для студентов, обучающихся по основным профессионально-образовательным программам – программам специалитета: Лечебное дело и Педиатрия / О. А. Тимин, Т. С. Федорова, Е. А. Степовая и др. – Томск : Издательство СибГМУ, 2016. – 166 с. – Текст : электронный // ЭБС «СибГМУ» : [сайт]. – URL : [http://irbis64.medlib.tomsk.ru/cgi-bin/irbis64r\\_14/cgiirbis\\_64.exe?LNG=&C21COM=2&I21DBN=BOOK&P21DBN=BOOK&Z21ID=1317692544010088318430&Image\\_file\\_name=ft1217.pdf&IMAGE\\_FILE\\_DOWNLOAD=1](http://irbis64.medlib.tomsk.ru/cgi-bin/irbis64r_14/cgiirbis_64.exe?LNG=&C21COM=2&I21DBN=BOOK&P21DBN=BOOK&Z21ID=1317692544010088318430&Image_file_name=ft1217.pdf&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1)

4. Сборник тестов по биохимии для студентов лечебного и педиатрического факультетов : учебное пособие для студентов, обучающихся по основным профессионально-образовательным программам –

программам специалитета «Лечебное дело» и «Педиатрия» / Е. А. Степовая, Е. В. Шахристова, О. Л. Носарева и др. – Томск : Издательство СибГМУ, 2017. – 127 с. – Текст : электронный // ЭБС «СибГМУ» : [сайт]. – URL : [http://irbis64.medlib.tomsk.ru/cgi-bin/irbis64r\\_14/cgiirbis\\_64.exe?LNG=&C21COM=2&I21DBN=BOOK&P21DBN=BOOK&Z21ID=1616692544010088338736&Image\\_file\\_name=ft1360.pdf&IMAGE\\_FILE\\_DOWNLOAD=1](http://irbis64.medlib.tomsk.ru/cgi-bin/irbis64r_14/cgiirbis_64.exe?LNG=&C21COM=2&I21DBN=BOOK&P21DBN=BOOK&Z21ID=1616692544010088338736&Image_file_name=ft1360.pdf&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1)

5. Биохимические функции витаминов. Классификация и номенклатура ферментов : учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов, обучающихся по основным профессионально-образовательным программам – программам специалитета «Лечебное дело» и «Педиатрия» / Е. В. Шахристова, Е. А. Степовая, О. Л. Носарева и др. – Томск : Издательство СибГМУ, 2020. – 89 с. – Текст : электронный // ЭБС «СибГМУ» : [сайт]. – URL : [http://irbis64.medlib.tomsk.ru/cgi-bin/irbis64r\\_14/cgiirbis\\_64.exe?LNG=&C21COM=2&I21DBN=ELS&P21DBN=ELS&Z21ID=173332549095773574909139&Image\\_file\\_name=ft1691.pdf&IMAGE\\_FILE\\_DOWNLOAD=1](http://irbis64.medlib.tomsk.ru/cgi-bin/irbis64r_14/cgiirbis_64.exe?LNG=&C21COM=2&I21DBN=ELS&P21DBN=ELS&Z21ID=173332549095773574909139&Image_file_name=ft1691.pdf&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1)

## ИЛЛЮСТРАЦИИ

<p><b>Рис. 1.</b></p>	<p>(<a href="http://vmede.org/sait/?page=11&amp;id=Biohimija_severin_2009&amp;menu=Biohimija_severin_2009">http://vmede.org/sait/?page=11&amp;id=Biohimija_severin_2009&amp;menu=Biohimija_severin_2009</a><a href="http://vmede.org/sait/?page=11&amp;id=Biohimija_severin_2009&amp;menu=Biohimija_severin_2009">http://vmede.org/sait/?page=11&amp;id=Biohimija_severin_2009&amp;menu=Biohimija_severin_2009</a>)</p>
<p><b>Рис. 2.</b></p>	<p>(<a href="https://www.google.ru/search?q=%D1%8D%D1%82%D0%B0%D0%BF%D1%8B+%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%87%D0%B8+%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE+%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B0+%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0&amp;tbm=isch&amp;tbs=rimg:CZTJANTYJMV8Ijqb_1GnoI31-pB15mwENpw6UO1wriwFPIUOCiJshCY9RbZJy1N0M-iC9jf7DTd0KJKCWGM3D3evSoSCSpv8aegjfX6EYp_15B-9deR4KhIJkHXmbAQ2nDoR9n7vgjCe014qEglQ7XCuLB8U8hE70PyrOUeS6SoSCRQ4KImyEJj1EW6_13C2eJkmuKhIJftknLU3Qz6IRg4cQUwzv8MEqEgkL2N_1sNN3QohEpolHLv1i2OioSCUoJYwbcPd69EbaQ_11gXc1y2&amp;tbo=u&amp;sa=X&amp;ved=2ahUKEwibk8-XzZLfAhVCqYsKHaBjCjEQ9C96BAgBEBg&amp;biw=1355&amp;bih=626&amp;dpr=1#imgsrc=rZo8RJw8K_onGM:">https://www.google.ru/search?q=%D1%8D%D1%82%D0%B0%D0%BF%D1%8B+%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%87%D0%B8+%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE+%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B0+%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0&amp;tbm=isch&amp;tbs=rimg:CZTJANTYJMV8Ijqb_1GnoI31-pB15mwENpw6UO1wriwFPIUOCiJshCY9RbZJy1N0M-iC9jf7DTd0KJKCWGM3D3evSoSCSpv8aegjfX6EYp_15B-9deR4KhIJkHXmbAQ2nDoR9n7vgjCe014qEglQ7XCuLB8U8hE70PyrOUeS6SoSCRQ4KImyEJj1EW6_13C2eJkmuKhIJftknLU3Qz6IRg4cQUwzv8MEqEgkL2N_1sNN3QohEpolHLv1i2OioSCUoJYwbcPd69EbaQ_11gXc1y2&amp;tbo=u&amp;sa=X&amp;ved=2ahUKEwibk8-XzZLfAhVCqYsKHaBjCjEQ9C96BAgBEBg&amp;biw=1355&amp;bih=626&amp;dpr=1#imgsrc=rZo8RJw8K_onGM:</a>)</p>
<p><b>Рис. 3.</b></p>	<p>(<a href="https://www.google.ru/search?newwindow=1&amp;q=%D0%A6%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9+%D0%B3%D1%83%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%B0%D1%82&amp;tbm=isch&amp;source=iu&amp;ictx=1&amp;tbs=simg:CAESrgIJTJO8T4Cj4X8aogILEKjU2AQaBAgVCAoMCxCwjKcIGmIKYAgDEii4E7kTthO7E7cTuhOLCM4HqRPOHfI_18T-oPr82uT6nPq0z0zatPq8-GjCk1o4Sdn2fV_1C_1damdgm_10tlbv8DKM-QV2MwEnOkSldYgWiPPZR4usSfgQ74PzMbkgBAwLEI6u_1ggaCgoICAESBAtikUsMCxCd7cEJGo0BChoKB2RpYWdyYW3apYj2AwsKCS9tLzAydjBtMgoXCgRwbGFu2qWI9gMLCgkvbS8wMT hqcnIKGAoGbnVtYmVy2qWI9gMKCggvbS8wNWZ3YgobCglzY2hlfWF0aWPapYj2AwoKCC9tLzBiZzB0Ch8KDGNvbG9yZnVsbmVzc9qliPYDCwoJL20vMDMwemxmDA&amp;fir=StWaEgBePQnskM%253A%252Cn8LkgTiZnF_ehM%252C_&amp;usg=AI4_kRF0Q_li4aikvZWQmgpPoEzVjWV6Q&amp;sa=X&amp;ved=2ahUKEwiE_uKLT7JLfAhUPxIsKHZCID24Q9QEwAXoECAQQBA#imgsrc=B28bdE_91Q6H6M">https://www.google.ru/search?newwindow=1&amp;q=%D0%A6%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9+%D0%B3%D1%83%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%B0%D1%82&amp;tbm=isch&amp;source=iu&amp;ictx=1&amp;tbs=simg:CAESrgIJTJO8T4Cj4X8aogILEKjU2AQaBAgVCAoMCxCwjKcIGmIKYAgDEii4E7kTthO7E7cTuhOLCM4HqRPOHfI_18T-oPr82uT6nPq0z0zatPq8-GjCk1o4Sdn2fV_1C_1damdgm_10tlbv8DKM-QV2MwEnOkSldYgWiPPZR4usSfgQ74PzMbkgBAwLEI6u_1ggaCgoICAESBAtikUsMCxCd7cEJGo0BChoKB2RpYWdyYW3apYj2AwsKCS9tLzAydjBtMgoXCgRwbGFu2qWI9gMLCgkvbS8wMT hqcnIKGAoGbnVtYmVy2qWI9gMKCggvbS8wNWZ3YgobCglzY2hlfWF0aWPapYj2AwoKCC9tLzBiZzB0Ch8KDGNvbG9yZnVsbmVzc9qliPYDCwoJL20vMDMwemxmDA&amp;fir=StWaEgBePQnskM%253A%252Cn8LkgTiZnF_ehM%252C_&amp;usg=AI4_kRF0Q_li4aikvZWQmgpPoEzVjWV6Q&amp;sa=X&amp;ved=2ahUKEwiE_uKLT7JLfAhUPxIsKHZCID24Q9QEwAXoECAQQBA#imgsrc=B28bdE_91Q6H6M</a>)</p>

<b>Рис. 4.</b>	<p><a href="https://yandex.ru/images/search?pos=2&amp;img_url=https%3A%2F%2Fcf.ppt-online.org%2Ffiles%2Fslide%2Fr%2FRAICcOnQa1Fo2rUw8dGpsuh09m5gZMj7DiEVly%2Fslide8.jpg&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D1%82%D1%86%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B8%20%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%87%D0%B8%20%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B0%20%D1%87%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B7%20%D0%BF%D0%BC&amp;rpt=simage&amp;lr=117324)"></a></p>
<b>Рис. 5.</b>	<p><a href="https://yandex.ru/images/search?pos=2&amp;img_url=https%3A%2F%2Fpptcloud3.ams3.digitaloceanspaces.com%2Fslides%2Fpics%2F004%2F646%2F362%2Foriginal%2Fslide58.jpg%3F1517798603&amp;text=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%20%D1%86%D0%90%D0%9C%D0%A4%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F&amp;lr=117324&amp;rpt=simage)"></a></p>
<b>Рис. 6.</b>	<p><a href="https://yandex.ru/images/search?p=7&amp;text=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%20%D1%86%D0%90%D0%9C%D0%A4%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F&amp;pos=224&amp;rpt=simage&amp;img_url=http%3A%2F%2Fvmede.org%2Fсайт%2Fcontent%2FBiohimija_severin_2009%2F5_files%2Fmb4_025.jpeg&amp;lr=117324)"></a></p>
<b>Рис. 7.</b>	<p><a href="https://yandex.ru/images/search?pos=5&amp;img_url=https%3A%2F%2Fcf.ppt-online.org%2Ffiles%2Fslide%2Ft%2FtCOB3MKz218amQVA0fwn5gcuI4hGq6DiEJdlsY%2Fslide29.jpg&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D0%BC%D0%B5%D1%85%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D0%B0%20%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F%20%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2&amp;lr=117324&amp;rpt=simage)"></a></p>
<b>Рис. 8.</b>	<p><a href="https://yandex.ru/images/search?pos=3&amp;img_url=http%3A%2F%2Fwww.ximia.org%2Fbiologhim%2Fbio%2Fimg646.jpg&amp;text=%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%B8%D0%B7%20%D0%B0%D1%80%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B0%20%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%B)"></a></p>

	<a href="https://www.google.ru/search?q=%D1%8D%D1%82%D0%B0%D0%BF%D1%8B+%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%87%D0%B8+%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE+%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B0+%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0&amp;tbm=isch&amp;tbs=ring:CZTJANTYJMV8Ijgqb_1GnoI31-pB15mwENpw6UO1wriwfFPIUOCiJshCY9RbZJy1N0MiC9jf7DTd0KJKCWGMG3D3evSoSCSpv8aegjFX6EYp_15B-9deR4KhIjKHmbAQ2nDoR9n7vgjCe014qEglQ7XCuLB8U8hE70PyrOUeS6SoSCRQ4KImyEJj1EW6_13C2eJkmuKhIJFtknLU3Qz6IRg4cQUwzv8MEqEgkL2N_1sNN3QohEpolHLv1i2OioSCUoJYwbcPd69EbaQ_11gXc1y2&amp;tbo=u&amp;sa=X&amp;ved=2ahUKEwibk8-XzZLfAhVCqYsKHaBjCjEQ9C96BAgBEBg&amp;biw=1355&amp;bih=626&amp;dpr=1#imgrc=N3yxiXTKSQ66MM:">4%D0%B0%20%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D1%82%D0%B0&amp;rpt=simage&amp;lr=117324</a>
<b>Рис. 9.</b>	<a href="https://www.google.ru/search?q=%D1%8D%D1%82%D0%B0%D0%BF%D1%8B+%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%87%D0%B8+%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE+%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B0+%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0&amp;tbm=isch&amp;tbs=ring:CZTJANTYJMV8Ijgqb_1GnoI31-pB15mwENpw6UO1wriwfFPIUOCiJshCY9RbZJy1N0MiC9jf7DTd0KJKCWGMG3D3evSoSCSpv8aegjFX6EYp_15B-9deR4KhIjKHmbAQ2nDoR9n7vgjCe014qEglQ7XCuLB8U8hE70PyrOUeS6SoSCRQ4KImyEJj1EW6_13C2eJkmuKhIJFtknLU3Qz6IRg4cQUwzv8MEqEgkL2N_1sNN3QohEpolHLv1i2OioSCUoJYwbcPd69EbaQ_11gXc1y2&amp;tbo=u&amp;sa=X&amp;ved=2ahUKEwibk8-XzZLfAhVCqYsKHaBjCjEQ9C96BAgBEBg&amp;biw=1355&amp;bih=626&amp;dpr=1#imgrc=N3yxiXTKSQ66MM:">(<a href="https://www.google.ru/search?q=%D1%8D%D1%82%D0%B0%D0%BF%D1%8B+%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%87%D0%B8+%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE+%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B0+%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0&amp;tbm=isch&amp;tbs=ring:CZTJANTYJMV8Ijgqb_1GnoI31-pB15mwENpw6UO1wriwfFPIUOCiJshCY9RbZJy1N0MiC9jf7DTd0KJKCWGMG3D3evSoSCSpv8aegjFX6EYp_15B-9deR4KhIjKHmbAQ2nDoR9n7vgjCe014qEglQ7XCuLB8U8hE70PyrOUeS6SoSCRQ4KImyEJj1EW6_13C2eJkmuKhIJFtknLU3Qz6IRg4cQUwzv8MEqEgkL2N_1sNN3QohEpolHLv1i2OioSCUoJYwbcPd69EbaQ_11gXc1y2&amp;tbo=u&amp;sa=X&amp;ved=2ahUKEwibk8-XzZLfAhVCqYsKHaBjCjEQ9C96BAgBEBg&amp;biw=1355&amp;bih=626&amp;dpr=1#imgrc=N3yxiXTKSQ66MM:">https://www.google.ru/search?q=%D1%8D%D1%82%D0%B0%D0%BF%D1%8B+%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%87%D0%B8+%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE+%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B0+%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0&amp;tbm=isch&amp;tbs=ring:CZTJANTYJMV8Ijgqb_1GnoI31-pB15mwENpw6UO1wriwfFPIUOCiJshCY9RbZJy1N0MiC9jf7DTd0KJKCWGMG3D3evSoSCSpv8aegjFX6EYp_15B-9deR4KhIjKHmbAQ2nDoR9n7vgjCe014qEglQ7XCuLB8U8hE70PyrOUeS6SoSCRQ4KImyEJj1EW6_13C2eJkmuKhIJFtknLU3Qz6IRg4cQUwzv8MEqEgkL2N_1sNN3QohEpolHLv1i2OioSCUoJYwbcPd69EbaQ_11gXc1y2&amp;tbo=u&amp;sa=X&amp;ved=2ahUKEwibk8-XzZLfAhVCqYsKHaBjCjEQ9C96BAgBEBg&amp;biw=1355&amp;bih=626&amp;dpr=1#imgrc=N3yxiXTKSQ66MM:</a>)</a>
<b>Рис. 10.</b>	<a href="https://yandex.ru/images/search?pos=2&amp;img_url=https%3A%2F%2Fpptcloud3.ams3.digitaloceanspaces.com%2Fslides%2Fpics%2F004%2F646%2F362%2Foriginal%2Fslide58.jpg%3F1517798603&amp;text=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%20%D1%86%D0%90%D0%9C%D0%A4%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F&amp;lr=117324&amp;rpt=simage">(<a href="https://yandex.ru/images/search?pos=2&amp;img_url=https%3A%2F%2Fpptcloud3.ams3.digitaloceanspaces.com%2Fslides%2Fpics%2F004%2F646%2F362%2Foriginal%2Fslide58.jpg%3F1517798603&amp;text=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%20%D1%86%D0%90%D0%9C%D0%A4%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F&amp;lr=117324&amp;rpt=simage">https://yandex.ru/images/search?pos=2&amp;img_url=https%3A%2F%2Fpptcloud3.ams3.digitaloceanspaces.com%2Fslides%2Fpics%2F004%2F646%2F362%2Foriginal%2Fslide58.jpg%3F1517798603&amp;text=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%20%D1%86%D0%90%D0%9C%D0%A4%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F&amp;lr=117324&amp;rpt=simage</a>)</a>
<b>Рис. 11.</b>	<a href="https://www.google.ru/search?newwindow=1&amp;q=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%20%D1%86%D0%90%D0%9C%D0%A4%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F&amp;lr=117324&amp;rpt=simage">(<a href="https://www.google.ru/search?newwindow=1&amp;q=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%20%D1%86%D0%90%D0%9C%D0%A4%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F&amp;lr=117324&amp;rpt=simage">https://www.google.ru/search?newwindow=1&amp;q=%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%20%D1%86%D0%90%D0%9C%D0%A4%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F&amp;lr=117324&amp;rpt=simage</a>)</a>
<b>Рис. 12.</b>	<a href="https://yandex.ru/images/search?pos=2&amp;img_url=https%3A%2F%2Fcf.ppt-online.org%2Ffiles%2Fslide%2Fw%2FWKFMxZtNX6zRgTvVwu348AYLmBJIyPnpsjl7ko%2Fslide-4.jpg&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D1%85%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%20%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82">(<a href="https://yandex.ru/images/search?pos=2&amp;img_url=https%3A%2F%2Fcf.ppt-online.org%2Ffiles%2Fslide%2Fw%2FWKFMxZtNX6zRgTvVwu348AYLmBJIyPnpsjl7ko%2Fslide-4.jpg&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D1%85%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%20%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82">https://yandex.ru/images/search?pos=2&amp;img_url=https%3A%2F%2Fcf.ppt-online.org%2Ffiles%2Fslide%2Fw%2FWKFMxZtNX6zRgTvVwu348AYLmBJIyPnpsjl7ko%2Fslide-4.jpg&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D1%85%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%20%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82</a>)</a>

	<a href="https://yandex.ru/images/search?text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D1%85%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%20%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B0&amp;pos=44&amp;rpt=simage&amp;img_url=https%3A%2F%2Fendojournals.ru%2Ffiles%2Fjournals%2F8%2Farticles%2F9570%2Fsupp%2F9570-21137-1-SP.png&amp;lr=117324">https://yandex.ru/images/search?text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D1%85%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%20%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B0&amp;pos=44&amp;rpt=simage&amp;img_url=https%3A%2F%2Fendojournals.ru%2Ffiles%2Fjournals%2F8%2Farticles%2F9570%2Fsupp%2F9570-21137-1-SP.png&amp;lr=117324</a> )
<b>Рис. 13.</b>	<a href="https://yandex.ru/images/search?p=1&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D1%85%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%20%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B0&amp;pos=44&amp;rpt=simage&amp;img_url=https%3A%2F%2Fendojournals.ru%2Ffiles%2Fjournals%2F8%2Farticles%2F9570%2Fsupp%2F9570-21137-1-SP.png&amp;lr=117324">https://yandex.ru/images/search?p=1&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B5%D1%85%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%20%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B0&amp;pos=44&amp;rpt=simage&amp;img_url=https%3A%2F%2Fendojournals.ru%2Ffiles%2Fjournals%2F8%2Farticles%2F9570%2Fsupp%2F9570-21137-1-SP.png&amp;lr=117324</a> )
<b>Рис. 14.</b>	<a href="https://lifelib.info/biochemistry/biochemistry_4/32.html">https://lifelib.info/biochemistry/biochemistry_4/32.html</a> )
<b>Рис. 15.</b>	<a href="https://yandex.ru/images/search?pos=25&amp;img_url=http%3A%2F%2Fm.sportwiki.to%2Fimages%2Fthumb%2F7%2F7b%2FGud_6_3.jpg%2F300px-Gud_6_3.jpg&amp;text=%D0%B0%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%BD%20%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0&amp;lr=117324&amp;rpt=simage">https://yandex.ru/images/search?pos=25&amp;img_url=http%3A%2F%2Fm.sportwiki.to%2Fimages%2Fthumb%2F7%2F7b%2FGud_6_3.jpg%2F300px-Gud_6_3.jpg&amp;text=%D0%B0%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%BD%20%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0&amp;lr=117324&amp;rpt=simage</a> )
<b>Рис. 16.</b>	<a href="http://biologylib.ru/books/item/f00/s00/z0000018/st274.shtml">http://biologylib.ru/books/item/f00/s00/z0000018/st274.shtml</a> )
<b>Рис. 17.</b>	<a href="https://yandex.ru/images/search?pos=4&amp;img_url=http%3A%2F%2Fbiokhimija.ru%2Fimages%2FS14-Insulin%2F01-Syntes_insulin.png&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B0&amp;lr=117324&amp;rpt=simage">https://yandex.ru/images/search?pos=4&amp;img_url=http%3A%2F%2Fbiokhimija.ru%2Fimages%2FS14-Insulin%2F01-Syntes_insulin.png&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B0&amp;lr=117324&amp;rpt=simage</a> )
<b>Рис. 18.</b>	<a href="https://yandex.ru/images/search?p=1&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B0&amp;pos=49&amp;rpt=simage&amp;img_url=https%3A%2F%2Fcf.ppt-online.org%2Ffiles%2Fslide%2Fz%2FZTxJI0zM5kHdeu1aYRnGoDm6w7Qsr9XtVEWOLb%2Fslide-24.jpg&amp;lr=117324">https://yandex.ru/images/search?p=1&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B0&amp;pos=49&amp;rpt=simage&amp;img_url=https%3A%2F%2Fcf.ppt-online.org%2Ffiles%2Fslide%2Fz%2FZTxJI0zM5kHdeu1aYRnGoDm6w7Qsr9XtVEWOLb%2Fslide-24.jpg&amp;lr=117324</a> )
<b>Рис. 19.</b>	<a href="https://yandex.ru/images/search?p=1&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8B%20%D0%B3%D0%">https://yandex.ru/images/search?p=1&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8B%20%D0%B3%D0%</a>

	<a href="https://zlit.ru/2Fimag_%2F14%2F107936%2Fimage004.png&amp;lr=117324">BB%D1%8E%D0%BA%D0%B0%D0%B3%D0%BE%D0%BD%D0%B0&amp;pos=34&amp;rpt=simage&amp;img_url=https%3A%2F%2Fvu-zlit.ru%2Fimag_%2F14%2F107936%2Fimage004.png&amp;lr=117324)</a>
<b>Рис. 20.</b>	<a href="https://yandex.ru/search/?lr=117324&amp;clid=2163430&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B0%20%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B0">https://yandex.ru/search/?lr=117324&amp;clid=2163430&amp;text=%D1%81%D1%85%D0%B5%D0%BC%D0%B0%20%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B0%20%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B0)</a>
<b>Рис. 21.</b>	<a href="https://genetics.uz/pkt/">https://genetics.uz/pkt/</a>
<b>Рис. 22.</b>	<a href="https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fstatic-ru.insales.ru%2Fimages%2Farticles%2F1%2F301%2F516397%2F%25D0%25A4%25D0%25B0%25D0%25B7%25D1%258B_%25D0%25BC%25D0%25B5%25D0%25BD%25D1%2581%25D1%2582%25D1%2580%25D1%2583%25D0%25B0%25D0%25BB%25D1%258C%25D0%25BD%25D0%25BE%25D0%25B3%25D0%25BE_%25D1%2586%25D0%25B8%25D0%25BA%25D0%25BB%25D0%25B0.jpg&amp;imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.womenscup.ru%2Fblogs%2Fblog%2Fmenstrualnyy-tsikl&amp;tbnid=4oCNKbjwdyOheM&amp;vet=12ahUKEwiO-f7Lwo7sAhVWyyoKHdvDB3kQMygAegUIARCiAQ..i&amp;docid=CcK_El3oO3vRQM&amp;w=1000&amp;h=821&amp;q=%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%86%D0%B8%D0%BA%D0%BB%20%D0%B1%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D1%81%20%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%BD%D0%BE%D0%B2&amp;ved=2ahUKEwiO-f7Lwo7sAhVWyyoKHdvDB3kQMygAegUIARCiAQ">https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fstatic-ru.insales.ru%2Fimages%2Farticles%2F1%2F301%2F516397%2F%25D0%25A4%25D0%25B0%25D0%25B7%25D1%258B_%25D0%25BC%25D0%25B5%25D0%25BD%25D1%2581%25D1%2582%25D1%2580%25D1%2583%25D0%25B0%25D0%25BB%25D1%258C%25D0%25BD%25D0%25BE%25D0%25B3%25D0%25BE_%25D1%2586%25D0%25B8%25D0%25BA%25D0%25BB%25D0%25B0.jpg&amp;imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.womenscup.ru%2Fblogs%2Fblog%2Fmenstrualnyy-tsikl&amp;tbnid=4oCNKbjwdyOheM&amp;vet=12ahUKEwiO-f7Lwo7sAhVWyyoKHdvDB3kQMygAegUIARCiAQ..i&amp;docid=CcK_El3oO3vRQM&amp;w=1000&amp;h=821&amp;q=%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%86%D0%B8%D0%BA%D0%BB%20%D0%B1%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D1%81%20%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%BD%D0%BE%D0%B2&amp;ved=2ahUKEwiO-f7Lwo7sAhVWyyoKHdvDB3kQMygAegUIARCiAQ)</a>
<b>Рис. 23.</b>	<a href="https://zen.yandex.ru/media/id/5b9677d5c55e0500a96098bb/testosteron-jenskaia-seksualnost-i-feodalnyi-menedjment--5b9bdcedf7df7900accd6284">https://zen.yandex.ru/media/id/5b9677d5c55e0500a96098bb/testosteron-jenskaia-seksualnost-i-feodalnyi-menedjment--5b9bdcedf7df7900accd6284)</a>

## **СОДЕРЖАНИЕ**

Введение.....	3
БИОХИМИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.....	4
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА .....	9
ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГОРМОНОВ ПО ПРИНАДЛЕЖНОСТИ К СЕКРЕТИРУЕМОЙ ЖЕЛЕЗЕ .	29
Рекомендуемая литература .....	65
Иллюстрации .....	67



Учебное издание

Ольга Леонидовна Носарева  
Елена Алексеевна Степовая  
Евгения Викторовна Шахристова

# **БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ**

Учебное пособие  
для студентов лечебного и педиатрического факультетов

Редактор А.Ю. Коломийцев  
Технический редактор О.В. Коломийцева  
Обложка Е.В. Шахристова

Издательство СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
Тел. 8(382-2) 51-41-53  
E-mail: [otd.redaktor@ssmu.ru](mailto:otd.redaktor@ssmu.ru)

---

Подписано в печать 22.03.2021 г.  
Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная.  
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист 4,6. Авт. лист. 2,7.  
Тираж 100 экз. Заказ № 7

---

Отпечатано в Издательстве СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2  
E-mail: [lab.poligrafii@ssmu.ru](mailto:lab.poligrafii@ssmu.ru)