

Д. Теппермен, Х. Теппермен

**Физиология обмена веществ
и эндокринной системы**

Вводный курс

**Москва
«Книга по Требованию»**

УДК 61
ББК 5
Д11

Д11 **Д. Теппермен**
Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Вводный курс / Д. Теппермен, Х. Теппермен – М.: Книга по Требованию, 2013. – 652 с.

ISBN 978-5-458-39090-3

Книга американских авторов представляет собой учебное пособие по физиологии эндокринной системы. Рассмотрены как общие вопросы функционирования желез внутренней секреции и механизма действия гормонов, так и специальные: нейроэндокринология, эндокринология размножения, гормоны надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, регуляция энергетического и кальциевого обмена. Особое внимание уделено клиническим аспектам. Для физиологов, биохимиков, эндокринологов, студентов-медиков и биологов.

ISBN 978-5-458-39090-3

© Издание на русском языке, оформление
«YOYO Media», 2013

© Издание на русском языке, оцифровка,
«Книга по Требованию», 2013

Эта книга является репринтом оригинала, который мы создали специально для Вас, используя запатентованные технологии производства репринтных книг и печати по требованию.

Сначала мы отсканировали каждую страницу оригинала этой редкой книги на профессиональном оборудовании. Затем с помощью специально разработанных программ мы произвели очистку изображения от пятен, клякс, перегибов и попытались отбелить и выровнять каждую страницу книги. К сожалению, некоторые страницы нельзя вернуть в изначальное состояние, и если их было трудно читать в оригинале, то даже при цифровой реставрации их невозможно улучшить.

Разумеется, автоматизированная программная обработка репринтных книг – не самое лучшее решение для восстановления текста в его первозданном виде, однако, наша цель – вернуть читателю точную копию книги, которой может быть несколько веков.

Поэтому мы предупреждаем о возможных погрешностях восстановленного репринтного издания. В издании могут отсутствовать одна или несколько страниц текста, могут встретиться невыводимые пятна и кляксы, надписи на полях или подчеркивания в тексте, нечитаемые фрагменты текста или загибы страниц. Покупать или не покупать подобные издания – решать Вам, мы же делаем все возможное, чтобы редкие и ценные книги, еще недавно утраченные и несправедливо забытые, вновь стали доступными для всех читателей.



Серия Книжный Ренессанс

www.samizday.ru/reprint

Предисловие к первому изданию

Давно прошли времена, когда начинающему студенту можно было сказать: «Вот те физиологические факты, которые вы должны знать, чтобы стать врачом». В наши дни любая попытка изложить даже отдельную область физиологии не может обойтись без произвольности в отборе материала, неизбежных акцентов, окрашенных личным опытом и пристрастиями автора, а также профессионального риска задеть интересы коллег и коллег. Однако все это не может служить оправданием симпатий и антипатий в науке, и я при написании обзора по физиологии эндокринной системы старался быть совершенно независимым. Все же мне хотелось бы показать читателю трудности, встречающиеся на этом пути.

Прежде всего, подготовка или (говоря на преподавательском жаргоне) «податливость» наших студентов очень различна. Мне приходилось встречать студентов, прослушавших прекрасные курсы по эндокринологии, но тем не менее железы внутренней секреции оставались для них белым пятном. Разные студенты будут по-разному использовать полученную информацию: одни стремятся стать специалистами в эндокринологии и посвятят свою жизнь ее изучению и преподаванию, другие же отдадут предпочтение тем областям медицины, которые они умудряются не связывать с метаболизмом (хотя трудно понять, как им это удастся). Между этими крайностями лежит весь спектр медицинских профессий — от терапии и гинекологии до психиатрии, где эндокринологические факторы и концепции не просто полезны, но имеют решающее значение для диагностики заболевания и лечения больного.

Исходные различия в подготовке слушателей и их планах на будущее создают определенные трудности, а если добавить сюда еще и сам характер преподаваемой науки, то эти трудности многократно возрастают. Неспециалист в эндокринологии едва ли представляет себе, с какой скоростью накапливаются новые знания в этой науке. В этом смысле данную книгу можно сравнить с запаздывающей стрельбой по быстро движущейся мишени.

Затем нужно учитывать и личный взгляд автора на то, что современно в эндокринологии, и стремление передать его как бы единой, недифференцированной аудитории. (При этом я был бы рад, если бы и мои коллеги — исследователи и преподаватели, — читая эту книгу, тоже находили для себя что-нибудь новое.) Некоторые студенты могут встретить в этом курсе большее, чем им хотелось бы знать. Другие, напротив, многого не найдут, и для них я включил в книгу основные ссылки (главным образом на монографии, труды симпозиумов и современные обзоры), с помощью которых можно найти путь к оригинальным публикациям. Я по возможности старался подчеркнуть важность физиологических представлений для клиники, так как считаю, что практически применяемые данные не менее привлекательны, чем те, которые еще не нашли подобного применения. Это не означает, что я не буду касаться представлений, пока не используемых в практической медицине или здравоохранении, или избегать обсуждения некоторых теорий и гипотез. На мой взгляд, фантазии и предположения в физиологии имеют существенное значение и не могут принести вреда, если их четко отграничить от фактического материала. Хорошие рано или поздно найдут экспериментальное подтверждение, а плохие — не найдут его и будут отброшены.

Приступая к чтению этой книги, читатель должен иметь определенные знания в области морфологии и эмбриологии эндокринных желез и ориентироваться в общих вопросах углеводного, жирового и белкового обмена. Я не пытался подробно излагать материал, который легко можно найти в любом обычном руководстве по гистологии или биохимии.

Описание собственных экспериментов для иллюстрации того или иного положения вовсе не означает, что они как-то поособому важны или оригинальны, а отражает большую доступность материала для автора. Понятно, что для обоснования выдвигаемых в тексте положений можно использовать лишь очень небольшое количество конкретных наблюдений. Попытка расширить изложение таких данных повредила бы как читателю, так и самим этим данным. В необходимых случаях я старался приводить примеры, используя весь спектр биологических исследований — от молекулярных до эпидемиологических.

Существует два широко распространенных способа схематического изображения эндокринной системы: один из них представляет эндокринные органы, почки, желудочно-кишечный тракт и т. д. в более или менее правдоподобном виде, соответствующем их анатомическому строению («школа Джиблетта»); другой изображает такие структуры в виде «черных ящиков», как это делают инженеры («школа Мондрианеска»). Многие из приведенных здесь рисунков выполнены вторым спосо-

бом; они либо служат отправной точкой для обсуждения, либо суммируют материал. Цифры в кружочках соответствуют номерам подразделов текста. На этих диаграммах указаны анатомические структуры и гормоны, а также некоторые взаимодействия между ними.

Нельзя усвоить предмет, не имея определенных знаний об истории его развития. Когда в лекциях я пытался касаться истории обсуждаемых проблем, то сталкивался с определенным сопротивлением части слушателей, нетерпеливо стремившихся к ответам на более актуальные для экзаменов вопросы, чем вопрос о собаках Минковского. Объем данной книги не позволял дать подробный исторический анализ предмета, но все же я не мог излагать его без указаний на то, что интеллектуальное здание физиологии в течение многих лет строилось упорными и преданными науке людьми, перед которыми мы находимся в неоплатном долгу. Поэтому в начале большинства глав я привожу таблицы, в которых вкратце освещается история вопроса. Это не только малая дань предшественникам в нашей профессии, но и прекрасная иллюстрация взаимного обмена информацией между клиницистами и экспериментаторами — обмена, который многое давал в прошлом и обещает еще больше в будущем.

Благодарности

Несомненно, что этот труд не мог бы быть завершен без помощи моей жены, д-ра Хелен Теппермен. Она не только преподавала мне материал, изложенный в главах 5 и 11, и помогала в сборе и оценке множества источников информации для всех других глав, но и проверяла каждое слово этой книги во всех трех ее черновиках, критикуя доброжелательно, но твердо, и сделала много важных предложений, улучшивших окончательный вариант.

Я благодарен также д-ру Альфреду Фара — руководителю отдела, в котором я работаю, за поддержку и помощь во многих отношениях. Я обращался за помощью и всегда получал ее от Д. Тепли, Р. Барнетта, Дж. Сойерса, М. Карновски, Дж. Костио, Г. Расмуссена, Р. Хейнеса, Д. Саббатини, Д. Стритена, М. Вурхеса, Л. Гарднера, А. Мозеса и Л. Райца.

Я особенно признателен Н. Апгеру и Дж. Хэммоку за тот труд и искусство, с которыми они подготовили иллюстрации, и Ш. Мартин за превосходную секретарскую помощь. Благодарю также издателей за их доброжелательное сотрудничество.

Джей Теппермен, доктор медицины

Предисловие к пятому изданию

Когда 26 лет назад один из нас (Дж. Т.) участвовал в переговорах с Дж. Комро, Р. Питтсом, А. Бартоном, Г. Дэвенпортом и Ф. Роджерсом из издательства Year Book's о планировании серии монографий по физиологии, он и представить себе не мог, что кого-то сможет заинтересовать публикация *пятого* издания «*Физиологии обмена веществ и эндокринной системы*». Из собравшихся тогда авторов этой серии книг в настоящее время жив только Хорейс Дэвенпорт, наш большой и добрый друг с 1940 г. По случаю нового издания мы со светлой печалью вспомнили и остальных: Комро — неповторимо остроумного и мудрого ученого, исследователя, преподавателя и руководителя; Бартона, который был мягким, странноватым и необыкновенно образованным человеком, приверженцем традиций Старого Света, и Питтса, хотя и не столь склонного к юмору, как многие другие, но ученого-поэта, который даже в почечных канальцах находил предмет вдохновения. Ко всем им мы мысленно обращались со словами приветия и прощания.

Авторы этой книги, недавно прекратившие свою преподавательскую и исследовательскую деятельность, имели возможность воочию наблюдать за поразительным развитием современной эндокринологии в общей сложности в течение 98 лет. Когда мы поступали в аспирантуру (Дж. Т. в 1934 г., а Х. М. Т. в 1938 г.), эндокринология только-только достигла «респектабельного» положения среди наук, и общественное сознание перестало связывать ее в основном с великанами, карликами и бородатыми жерцинами в цирке. Инсулин был открыт только в 1921 г., на первый план выступало гигантское здание биохимии стероидов, и прошло еще 20 лет, прежде чем кто-либо услышал о структуре пептидных гормонов и ДНК. Мощная финансовая поддержка медико-биологических исследований в 50-е и 60-е годы обусловила экспоненциальный рост знаний в эндокринологии и многих других областях. Мы со своими коллегами действовали подобно самозванному греческому хору, комментирующему события, когда пытались уследить за новыми

достижениями. За 39 лет преподавания мы способствовали приобщению к эндокринологии более 4000 студентов-медиков и многих ученых, получивших степень.

Кто-то однажды сказал, что вся работа Микеланджело сводилась к тому, чтобы найти глыбу мрамора и отколоть от нее все, что не было Давидом или Моисеем. Микеланджело обладал большим преимуществом, поскольку заранее знал, как должны выглядеть Давид и Моисей. В нашем же случае глыба мрамора была очень большой, но отсутствовала уверенность, что мы (или кто-либо другой) сумеем изваять из нее нечто, в равной степени приемлемое для студентов и их преподавателей. Имея в виду огромную нагрузку, налагаемую на наших студентов преподавателями других дисциплин, мы старались облегчить свой курс, но в то же время, зная современных студентов, мы не могли отнестись к ним слишком снисходительно. Как и в прошлых изданиях, мы придерживались разговорного стиля и всюду, где можно, старались подчеркнуть историческую преемственность идей.

В процессе работы над переизданием мы собирали текущую литературу, относящуюся к каждой главе, перечитывали то, что было написано нами раньше, и либо оставляли, либо переписывали фрагменты четвертого издания в соответствии с тем, как считали нужным. В любом случае мы заново отредактировали большую часть старого текста и добавили много нового материала. Глава, посвященная циклическому АМФ, в корне переработана: в ней подробно изложена концепция множественности вторых посредников, включая кальций-кальмодулин, а также кругооборот полифосфатидилинозитола. В главу о простатгlandинах включено больше сведений о лейкотриенах. Пересмотрены все разделы, посвященные нейроэндокринологии, и включены данные о новых гипоталамических гормонах — КРФ, СТГ-РФ и ПИФ. Практически во всех главах нашли отражение новые сведения о механизмах действия гормонов. Когда стало известно, что Браун и Гольдстейн удостоены Нобелевской премии за 1985 г., мы написали новую главу (гл. 15) о липопротеинах и транспорте липидов, ликвидировав имевшийся пробел.

Эта книга адресована студентам, которые уже прослушали курсы анатомии, гистологии (включая ультраструктуру) и биохимии, но не патологии, иммунологии или клинической медицины. Хотя предварительные курсы весьма желательны, но опыт одного из нас (Дж. Т.), проводившего индивидуальные занятия с соискателями ученой степени, показал, что добросовестный студент, даже не имея подготовки по анатомии или гистологии, при наличии хорошего словаря может многое извлечь из этой книги.

Эта книга *не* является руководством по клинической эндокринологии. Краткие упоминания эндокринных заболеваний и других клинических вопросов должны лишь показать, что здесь, как и в большинстве других областей современной медицины, результаты фундаментальных биохимических и физиологических исследований находят быстрое и широкое применение.

Множество старых рисунков было заменено на новые с учетом последних данных, и, кроме того, нам пришлось значительно увеличить их число. Поэтому мы крайне признательны Э. Карбон за помощь. Мы благодарны также изобретателю ксерографии Ч. Карлсону и всем неизвестным нам людям, сделавшим возможным использование домашнего компьютера. Без них подготовка нового издания оказалась бы совершенно невозможной.

Мы с удовольствием отмечаем более чем четвертьвековое сотрудничество с издательством Year Book Medical Publishers и благодарим наших чикагских друзей за внимание и интерес к изданию и оформлению книги.

*Джей Теппермен
Хелен М. Теппермен*

Нашим детям (и внукам)
Джин (Кэролайн и Саре)
Кэти (Элизабет и Саре)
Джиму (Сэму)

Часть I

ВВЕДЕНИЕ

Глава 1

Механизмы действия гормонов. Обзор

Многоклеточный организм не мог бы долго существовать без системы внутренних коммуникаций, по которой из одной его части в другую передаются необходимые сообщения. У животных имеются две главные коммуникационные системы: 1) *нервная система* со всеми ее разветвлениями, аналогичная сложной телеграфной сети, с помощью проводов соединяющей источник информации с местом ее получения и действия; и 2) *эндокринная система* (точнее, рыхло связанная группа подсистем), которая использует кровообращение для передачи информации в форме высокоспециализированных химических веществ, называемых гормонами; эта система является «беспроволочной». Гормоны узнаются клетками-мишенями, которые уже заранее запрограммированы процессами дифференцировки на прием гормонального сигнала и заданную стереотипную реакцию на него. Нервная и эндокринная системы вместе обеспечивают «постоянство внутренней среды», о котором с замечательным предвидением писал Клод Бернар примерно 100 лет назад. К параметрам внутренней среды, за постоянством которых бдительно следят как «проводочная», так и «беспроволочная» коммуникационные системы организма, относятся концентрации растворенных в крови веществ, артериальное давление и кровоток. Говорим ли мы о регуляции уровня глюкозы в сыворотке крови или содержании в ней свободных жирных кислот и кальция или о регуляции артериального давления, мы неизменно имеем дело с равновесными состояниями, при которых силы, направленные на повышение и снижение величины изучаемого параметра, точно сбалансированы, что и обеспечивает его устойчивость. Факторы, увеличивающие тот или иной параметр (X), приводят в действие соответствующие нервные и эндокринные клетки, которые восстанавливают равновесие. Снижение X возбуждает другие «сторожевые» клетки, и их активность компенсирует этот сдвиг. История физиологии от Клода Бернара через Кеннона и до сегодняшнего дня, когда физиологические механизмы регуляции часто описываются в понятиях компьютерных про-

грамм, представляет собой в основном все более и более усложняющееся понимание этого принципа. Видное место среди «строжевых» клеток, способствующих поддержанию постоянства внутренней среды, занимают те, которые синтезируют и секретуют гормоны, — клетки эндокринных желез.

Первоначально нейробиология и эндокринология изучались специалистами, не видевшими особой связи между этими дисциплинами. Может быть, самый большой успех в истории обеих наук за последние годы — это понимание их тесного взаимодействия и функциональной взаимозависимости. Как мы увидим, рефлекторная дуга может включать нервное афферентное и эндокринное эфферентное звенья (см. гл. 5). Действительно, в связи с недавно обнаруженным присутствием морфиноподобных пептидов в гипофизе и центральной нервной системе даже теорию боли можно представить себе с позиций Клода Бернара, т. е. как равновесное состояние между болевыми и антиболевыми сигналами; в какую бы сторону ни сдвинулось это равновесие, сразу же появится сила, действующая в противоположном направлении. Выявление в центральной нервной системе большого числа пептидов, многие из которых были давно известны как гормоны желудочно-кишечного тракта, безусловно поставило перед нейробиологами и эндокринологами параллельные проблемы и породило общие интересы.

Подобно нейробиологии, эндокринология занимается проблемой коммуникаций, и в частности, теми молекулами-информаторами, которые распознаются дискриминаторами на поверхности чувствительных клеток или внутри их и посредством сложных молекулярных механизмов вызывают клеточный ответ. Эта ответная реакция в большинстве случаев физиологически полезна для организма в целом. Однако, когда гормон продуцируется в чрезмерных количествах, например при гипертиреозе или опухолях эндокринных желез, ответ может быть и вредным, даже разрушительным. Вся остальная часть данной книги посвящена описанию самих химических сигналов, а также клеток, посылающих и принимающих эти сигналы.

История эндокринологии

Эндокринология уходит своими корнями в трактаты врачей и философов глубокой древности. Упоминания о заболевании, скорее всего сахарном диабете, содержатся в египетских папирусах 1500 г. до н. э. Зоб и эффекты кастрации животных и человека принадлежат к первым клиническим описаниям болезней, эндокринная природа которых была доказана впоследствии. Старые клинические описания эндокринных заболеваний были сделаны не только на Западе, но и в древнем Китае и Индии.

Если расположить значительные открытия во многих областях эндокринологии по времени, то полученная картина отразит в миниатюре историю всей биологии и медицины. После отрывочных клинических наблюдений, сделанных в древности и средневековье, эти науки прогрессировали крайне медленно. Во второй половине XIX в. произошел быстрый скачок в развитии многих областей медицины как в отношении качества клинических исследований, так и в понимании механизмов заболеваний. Этот процесс был обусловлен сложной взаимосвязью исторических причин.

Во-первых, промышленная революция привела к накоплению капиталов, которые были использованы для развития многих наук, главным образом химии. Так, расцвет органической химии в Германии был вызван потребностью текстильных мануфактур в красителях, а ряд наиболее выдающихся работ Пастера обязан своим появлением прогрессу виноделия во Франции. Поскольку эндокринология имеет дело со взаимодействием особых химических веществ, развитие химических и физических наук позволило описывать эндокринные механизмы в молекулярных понятиях.

Другая революция, свершившаяся во второй половине XIX в. и имевшая фундаментальное значение для развития не только эндокринологии, но и всей биологии и медицины, состояла в появлении экспериментального моделирования на животных. Клод Бернар и Оскар Минковский продемонстрировали возможность проведения контролируемых и воспроизводимых опытов в лабораторных условиях. Иными словами, была создана возможность «перекрестного допроса» природы. Без деятельности этих первооткрывателей мы были бы лишены большей части современных знаний в области эндокринологии. Изучение всех тех веществ, которые теперь называются гормонами, начиналось с опытов на целых животных (а часто и предшествовавших им наблюдений над больными людьми). Эти вещества именовались «веществом X» или «фактором ?». «Постулаты Коха» для эндокринологии предусматривали следующий порядок работы:

1. Удаление предполагаемой железы.
2. Описание биологических эффектов операции.
3. Введение экстракта железы.
4. Доказательство того, что введение экстракта ликвидирует симптомы отсутствия железы (п. 2).
5. Выделение, очистка и идентификация активного начала.

В период второй мировой войны в области эндокринологии было накоплено большое количество данных, многие из которых имели фундаментальное значение для последующего развития этой науки. После же войны в связи с появлением мно-

жества новых методик произошло вообще беспрецедентное ускорение темпа исследований. И в настоящее время в результате резкого притока технических и творческих сил количество публикаций как по эндокринологии, так и по всем другим аспектам медико-биологических знаний растет с впечатляющей быстротой. Это означает постоянное поступление новых данных, что требует периодического пересмотра старых представлений в их свете.

Поток информации и теоретических представлений между фундаментальными биологическими науками и эндокринологией не был односторонним; в очень многих случаях исследователи, работающие над эндокринологическими проблемами, вносили значительный вклад в теоретическую биологию. Пример тому показан на рис. 1-1.

Определение некоторых понятий

Гормоны обычно определяют как химические посредники, которые секретируются непосредственно в кровоток специализированными клетками, способными синтезировать и высвобождать гормоны в ответ на специфические сигналы. То или иное

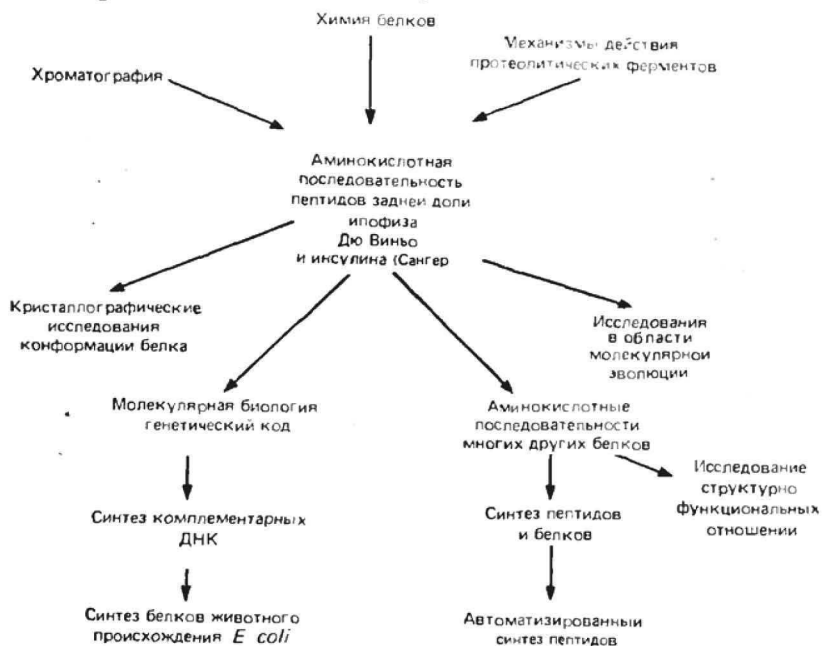


Рис. 1-1. Связь исследований гормонов с общей историей биологии.