Глава 11. Возрастные особенности эндокринной системы.

Развитие желез внутренней секреции происходит гетерохронно. Большинство гормонов начинает синтезироваться уже на 2-м месяце внутриутробного развития, другие обнаруживаются в организме позже: например, вазопрессин и окситоцин появляются у 4 – 5-месячного плода. Эффективность действия гормонов на процессы, происходящие в организме, зависит от двух условий: содержания гормонов в крови, которое должно быть выше порогового уровня, и наличия в клетках-мишенях рецепторов к гормонам. Эти условия в онтогенезе могут создаваться неодновременно.

Полученные к настоящему времени данные показывают, что эндокринная система плода достаточно автономна, и это очень важно для регуляции роста и развития плода.

В процессе развития эндокринной системы особенно важно установление функциональных связей между отдельными железами. В ранний пренатальный период секреция гормонов периферическими железами не связана с гормонами гипофиза. С появлением в клетках желез внутренней секреции рецепторов к гормонам гипофиза между ним и железами начинают формироваться как прямые, так и обратные связи, но окончательно они устанавливаются после рождения ребенка. Большое влияние на становление нейроэндокринных отношений оказывает *гипоталамус.* Гипоталамический контроль функций передней доли гипофиза обнаруживается уже после 3-го месяца эмбрионального развития. Гипоталамические нейрогормоны образуются не одновременно. Их содержание достигает высокого уровня только у 5-месячного плода. К этому времени формируется гипоталамо-гипофизарная сосудистая сеть, или портальная система, через которую нервная и эндокринная системы взаимодействуют друг с другом. Под воздействием мужских половых гормонов (андрогенов) между 5-м и 7-м месяцами внутриутробного развития гипоталамус развивается по мужскому типу, а без них — по женскому.

В постнатальном периоде развития эндокринная система играет исключительно важную роль в процессах роста и развития организма. До начала полового созревания ведущая роль в развитии органов и систем организма принадлежит гормону роста, гормонам щитовидной железы, инсулину, а затем половым гормонам. Многие гормоны, в том

числе тиреоидные гормоны, андрогены и эстрогены, определяют начало и темпы полового созревания.

Гипофиз начинает функционировать с 9 – 10-й недели внутриутробного периода. В частности эндокринные клетки передней доли уже на 7 – 9 неделе способны синтезировать гормоны. У новорожденных мальчиков его масса составляет 0,125 г, у девочек – 0,250 г. Размер данной железы не более 2,5 – 3 мм. На втором году жизни он начинает увеличиваться, особенно в возрасте 4 – 5 лет. К 10 годам масса гипофиза удваивается. До 11 лет рост гипофиза замедляется, а с 11 лет вновь ускоряется. Наибольший прирост массы гипофиза наблюдается в период полового созревания. Так к 15 годам его масса утраивается (200 – 350 мг), а к 18-20 годам достигает максимума (500 – 650 мг). Диаметр гипофиза к 18 годам достигает 10 – 15 мм. После 60 лет гипофиз несколько уменьшается в размерах.

Соматотропный гормон (СТГ) определяется в гипофизе 9-недельного плода. В дальнейшем количество этого гормона увеличивается в 12 000 раз. В крови СТГ появляется на 12-й неделе внутриутробного развития, а у 5 – 8-месячных плодов его примерно в 100 раз больше, чем у взрослых. Концентрация СТГ к 3 – 5 годам постнатальной жизни достигает уровня взрослого человека. У новорожденных данный гормон участвует не только в контроле ростовых процессов, но и принимает также участие в иммунологической защите организма, оказывая влияние на лимфоциты.

Щитовидная железа развивается из выпячивания нижней части стенки глотки на 3 – 4-й неделе внутриутробного развития. На 7-й неделе в ней начинается формирование фолликулов, к 11-й неделе они уже способны накапливать йод, а в конце 3-го месяца начинается секреция тироксина в кровь. К этому моменту в крови имеется белок, связывающий йод. У плода щитовидная железа чувствительна к стимулирующему действию тиреотропному гормону (ТТГ), а тиреоидные гормоны влияют на тиреотропную активность гипофиза.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в развитии плода, с ними связаны процессы роста и дифференцировки тканей, особенно ЦНС и нейроэндокринных регуляторных систем (гипоталамус – гипофиз – гонады, гипоталамус – гипофиз – надпочечники). При избытке или недостатке тиреоидных гормонов в пренатальном онтогенезе нарушаются развитие ЦНС и процесс окостенения. Недостаточная функция щитовидной железы плода

может быть частично компенсирована гормонами материнского организма, однако после рождения ребенка дефицит гормонов становится опасным для его роста и развития и приводит к кретинизму. К моменту рождения щитовидная железа является функционально активной. В постнатальном развитии в соответствии с продолжающимся морфологическим созреванием функция щитовидной железы совершенствуется. У новорожденного масса щитовидной железы колеблется от 1 до 5 г. Она несколько уменьшается к 6 мес, а затем начинается период быстрого ее увеличения, продолжающийся до 5 лет. С 6 – 7 лет скорость увеличения массы щитовидной железы замедляется. В период полового созревания масса щитовидной железы вновь быстро увеличивается и достигает размеров железы взрослого человека. Максимум активности щитовидной железы достигается в период с 21 года до 30 лет, после чего она постепенно снижается. Это обусловлено не только падением количества тиреотропного гормона гипофиза, но и понижением с возрастом чувствительности к нему щитовидной железы. Чувствительность тканей к гормонам щитовидной железы с возрастом увеличивается. В то же время интенсивность уже возникшей реакции у детей больше, чем у взрослых, что говорит о большей реактивности их тканей но отношении к гормонам щитовидной железы.

В пубертатном периоде в связи с ускоренным увеличением массы щитовидной железы может возникнуть состояние гипертиреоза, проявляющееся в повышении возбудимости, вплоть до невроза, увеличении частоты сердцебиений и усилении основного обмена, ведущего к похуданию. Это временное явление связано с активностью системы гипофиз — гонады.

Синтез и секреция тиреоидных гормонов зависят от половых гормонов. Половые различия в функции железы проявляются как до рождения, так и после него, но особенно – в период полового созревания. Половые гормоны тестостерон и эстрогены влияют на щитовидную железу
непосредственно, а также через гипоталамус и гипофиз. Эстрогены оказывают преимущественно стимулирующее, а тестостерон – тормозящее влияние на активность железы.

Паращитовидные железы начинают формироваться на 5 – 6-й неделе внутриутробного периода.

У новорожденных масса желез составляет в среднем 5 – 10 мг, к 1 году она достигает 20 – 30 мг, к 5 годам удваивается, к 10 – возрастает в 3 раза, а к 20 годам достигает постоянной величины взрослого человека – 75 – 85 мг. Максимальная активность желез наблюдается в первые 7 лет жизни, особенно в первые два года. К 10 годам резко возрастает количество клеток, синтезирующие паратгормон, а к 12 годам в железе появляется жировая ткань. Как известно паратгормон, выделяемый в кровь данной железой регулирует обменные процессы кальция и фосфора. Недостаточная продукция паратгормона вызывает разрушение зубов, выпадение волос, а избыточная — повышенное окостенение.

Эндокринная часть *поджелудочной железы* начинает формироваться на 5 - 6-й неделе внутриутробного развития, когда ее клетки разделяются на экзо- и эндокринные. При дифференцировке клеточных элементов на 3-м месяце эмбрионального развития выделяются β-клетки, а затем становятся видными α-клетки. К концу 5-го месяца хорошо сформированы островки Лангерганса. В крови плода инсулин определяется на 12-й неделе, но до 7-го месяца его концентрация низкая. В дальнейшем она резко повышается и удерживается до рождения. У плода инсулин и глюкагон действуют на углеводный обмен. β-клетки реагируют на уровень глюкозы в крови плода в конце периода внутриутробного развития. Инсулин совместно с гормоном роста регулирует ростовые процессы. После рождения концентрация инсулина повышается в периоды интенсивного роста. Содержание глюкагона в поджелудочной железе в течение внутриутробного периода достигает уровня взрослых.

У детей первых двух месяцев жизни относительное число островков Лангерганса больше, чем в последующие периоды развития: они составляют 6% массы всей железы, а в конце первого года жизни на их долю приходится только 0,8 – 1,0%. Такое соотношение эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы сохраняется до 40 – 50 лет. К старости относительный объем островковой части железы достигает 2 – 3%. С возрастом изменяются размеры островков: в период новорожденности они составляют 50 мкм, от 10 до 50 лет – 100 – 200 мкм, после 50 лет размер островков уменьшается.

Характерные возрастные изменения наблюдаются и в содержании цинка, составной части гормонов поджелудочной железы. Гранулы цинка в клетках поджелудочной железы появляются уже на

6-й неделе эмбрионального развития. В первые месяцы после рождения его содержание максимально, и таким же оно сохраняется в течение периода зрелости. В старости количество цинка в гормонах резко снижается.

Возрастные изменения функциональной активности поджелудочной железы связаны с изменением ее структуры. У детей первых шести месяцев жизни инсулина выделяется в два раза больше, чем у взрослых. После 40 лет активность эндокринного аппарата поджелудочной железы падает и в соответствии с этим уменьшается количество секретируемого ею гормона. Так, в старости в железе разрастается соединительная ткань и увеличивается число клеток, синтезирующих глюкагон за счет уменьшения числа клеток, секретирующих инсулин. Уменьшение секреции инсулина с одновременным относительным увеличением количества глюкагона создает неблагоприятные условия для обмена углеводов и может послужить причиной развития в этом возрасте сахарного диабета.

Надпочечники человека начинают формироваться в раннем онтогенезе: зачатки коры надпочечников впервые обнаруживаются в начале 4-й недели внутриутробной жизни. Уже у месячного эмбриона надпочечники по массе равны, а иногда и превосходят почки. У 8-недельного зародыша в надпочечниках вырабатываются предшественники прогестерона и эстрогенов, синтез кортизола начинается только во второй половине внутриутробного периода. Уровень кортикостероидов в крови постепенно увеличивается. Через 5 мес. надпочечники начинают реагировать на АКТГ.

Глюкокортикоиды участвуют в регуляции содержания гликогена в печени. Они необходимы для развития некоторых органов — вилочковой железы, легких. Образование минералкортикоидов (альдостерона) начинается на 4-м месяце внутриутробного развития, их концентрация в крови постоянно повышается. Эстрогены коры надпочечников у плодов женского пола способствуют развитию матки, влагалища, наружных половых органов.

У новорожденного масса надпочечников составляет около 7 г. К 6 месяцам она несколько уменьшается, после чего начинает увеличиваться. Темпы роста надпочечников неодинаковы в различные возрастные периоды. Особенно резкое увеличение надпочечников отмечается в 6 – 8 месяцев и в 2 – 4 года. Отношение массы надпочечников к массе всего тела наибольшее у новорожденных:

масса надпочечников у них составляет 0,3% массы тела, у взрослого человека – 0,03%.

Увеличение массы надпочечников продолжается до 30 лет.

Структура надпочечников, характерная для эмбрионального периода, изменяется после рождения ребенка. В постнатальный период центральная часть коркового вещества перерождается и замещается вновь образующейся тканью, восстановление которой идет от периферии к центру.

У годовалого ребенка оказываются окончательно сформированными клубочковая, пучковая и сетчатая зоны коры надпочечников. На границе коркового и мозгового вещества надпочечников появляется тонкая соединительнотканная мембрана. Раньше всего формируется пучковая зона, которая сохраняет свою высокую функциональную активность до старости. Клубочковая зона достигает максимального развития в период полового созревания. К старости клубочковая и сетчатая зоны резко уменьшаются.

О количестве гормонов коры надпочечников судят по количеству стероидов, выводимых с мочой. У новорожденных в сутки выделяется менее 1 мг стероидов, в 12 лет – 5 мг, в период полового созревания – 14 мг. После 30 лет количество гормонов коры надпочечников начинает уменьшаться, а интенсивность реакции тканей на их введение постепенно ослабевает.

После рождения функция коры надпочечников также изменяется. С 10-го дня повышается продукция кортикостероидов: ко 2-й неделе их образуется столько же, сколько у взрослых (на единицу поверхности тела), а на 3й неделе устанавливается суточный ритм секреции. От года до трех лет секреция кортикостероидов усиливается, а потом устанавливается на уровне ниже взрослого. До 11 – 12 лет этот показатель почти одинаков для мальчиков и девочек. В пубертатном периоде значительно увеличивается секреция половых желез и появляются половые различия.

С первых дней после рождения надпочечники принимают участие в адаптивных реакциях на стресс, однако гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система маленьких детей обладает меньшими резервными возможностями, чем у взрослых, возможность адаптации у них невелика, легко происходит истощение. Это может быть связано с недостаточным выделением гипофизом АКТГ.

Для мозгового вещества надпочечников характерно позднее формирование и медленное развитие в онтогенезе. В конце 3-го –

начале 4-го месяцев внутриутробного развития в ткань надпочечника врастают адреналовые (хромаффинные) клетки и начинается синтез норадреналина. Адреналина у плода образуется мало. В течение внутриутробного периода содержание катехоламинов изменяется.

У новорожденных мозговое вещество развито относительно слабо. Увеличение количества клеток происходит в период с 3 – 4 до 7 – 8 лет, и только к 10 годам мозговое вещество по массе превосходит корковое. Тем не менее, активность симпатоадреналовой системы проявляется сразу после рождения. Новорожденные с первых дней способны реагировать на стрессовые воздействия (например, недостаток кислорода) повышением секреции катехоламинов. Катехоламины участвуют также в поддержании температуры тела, усиливая окислительные процессы при охлаждении.

Образование катехоламинов возрастает на протяжении первого года жизни, а в возрасте от 1 до 3 лет формируется его суточная и сезонная цикличность. Выделение норадреналина имеет два пика: в 9 – 12 и 18 – 21 ч, адреналина меньше выделяется ночью. Весной образование катехоламинов усиливается. В дальнейшем секреция гормонов увеличивается и зависит от подвижности детей, их эмоциональных реакций, действия возможных раздражителей. Все более важной становится роль катехоламинов в адаптивных реакциях организма, регуляции обмена углеводов, деятельности сердечно-сосудистой и других систем, постепенно приближаясь к уровню взрослых.

Зачатки *эпифиза (шишковидной железы)* появляются на 6 – 7-й неделе внутриутробного периода и представляют собой выпячивание крыши промежуточного мозга. Клетки эпифиза развиваются из макроглии. Сосуды в эпифизе обнаруживаются на 3-м месяце пренатального развития человека.

Средняя масса эпифиза у новорожденных около 7 – 8 мг. Сразу после рождения масса данной железы уменьшается, а затем непрерывно увеличивается до 10 – 14 лет, достигая массы 118 мг. У девочек эта железа несколько больше, чем у мальчиков. После 20 лет форма, вес и размеры железы остаются постоянными. В старческом возрасте эпифиз подвергается обратному развитию (инволюции).

Продуцируемый эпифизом мелатонин тормозит половое и физическое развитие, блокирует функцию щитовидной железы. Снижение гормонопродуцирующей функции эпифиза наблюдается с 4

– 7 лет, в пубертатном периоде концентрация этого гормона в крови снижена.

Развитие *половых желез* (гонад) начинается из общего зачатка у эмбрионов на 5-й неделе. Во второй половине 2-го месяца начинается их половая дифференцировка. Мужские гонады проявляют гормональную активность в конце 3-го месяца. Они начинают синтезировать андрогены
(тестостерон), под влиянием которых органы половой системы приобретают строение, характерное для мужского пола. С 3-го месяца и до конца внутриутробного развития под действием андрогенов происходит опускание яичек из брюшной полости в мошонку. Если гонады не образуют андрогены, они развиваются по женскому типу, т.е. превращаются в яичники. Тоже самое происходит и с наружными половыми органами. Кроме того, в период 4,5 – 7 месяцев андрогены вызывают дифференцировку гипоталамуса по мужскому типу (тоническому), при их отсутствии процесс идет по женскому типу (циклическому). После завершения внутриутробного развития образование андрогенов в гонадах мальчиков прекращается и возобновляется вновь в период полового созревания (пубертатный период).

Мужские половые железы. На 11 – 17-й неделе уровень андрогенов у плода мужского пола достигает значений, характерных для взрослого организма. Благодаря этому развитие половых гормонов происходит по мужском типу. Масса *яичка* у новорожденного 0,3 г. Его гормонально продуцирующая активность снижена. Под влиянием гонадолиберина с 12 – 13 лет она постепенно возрастает и к 16 – 17 годам достигает уровня взрослых. Подъем гормонопродуцирующей активности вызывает пубертатный скачок роста, появление вторичных половых признаков, а после 15 лет – активацию сперматогенеза. *Половое созревание мальчиков.* В период полового созревания (подростковый период) в организме мальчиков происходит ряд изменений, приводящих к их физической зрелости. В этот период изменяется психика юноши, формируется его личность. Продолжительность периода полового созревания охватывает промежуток времени приблизительно от 10 до 20 лет.

В половом развитии мальчиков можно выделить два периода: первый – с 10 до 15 лет, когда развиваются половые органы и вторичные половые признаки, и второй – после 15 лет, когда начинается период сперматогенеза (репродуктивный период). При

гипофункции семенников у мальчиков задерживается половое созревание, в связи с чем к 15 – 16 годам могут сформироваться евнухоидные (похожие на женские) пропорции тела. При гиперфункции семенников у мальчиков происходит преждевременный рост наружных половых органов, раннее развитие вторичных половых признаков, усиленное развитие мускулатуры, развивается повышенное половое влечение. У детей до пубертатного периода концентрация тестостерона в крови удерживается на невысоком уровне. В пубертатном периоде гормональная активность семенников значительно увеличивается, к 16 – 17 годам концентрация тестостерона в крови приближается к уровню для взрослых мужчин.

Первые признаки полового созревания мальчиков – увеличение размеров семенников и наружных половых органов. Под влиянием мужских половых гормонов – андрогенов появляются вторичные половые признаки : ускоренный рост – до 10 см в год, волосяной покров на лобке, в подмышечных впадинах и на лице. Быстро развивается пояс верхних конечностей, плечи расширяются, в то время как таз остается узким. Интенсивно нарастают мышцы, и фигура мальчика постепенно приобретает мужской силуэт.

Вследствие интенсивного роста гортани голос становится более низким: происходит так называемая «ломка» голоса. С увеличением уровня половых гормонов в крови связана усиленная секреция кожных желез, особенно на лице и спине. Это может стать причиной закупорки протоков желез и их воспаления, приводящих к появлению юношеских угрей, которые исчезают обычно к 25 – 30 годам. Андрогенами определяется и мужское поведение.

В период полового созревания предстательная железа начинает выделять секрет, который по составу еще отличается от секрета предстательной железы взрослого мужчины. В среднем к 14 годам уже возможно выделение спермы. Оно происходит чаще всего во время сна и называется *поллюцией* (от лат. pollutio - марание). Появление поллюций – это признак нормального развития семенников.

Образование сперматозоидов и половых гормонов в мужском организме продолжается до 50 – 55 лет, затем постепенно прекращается.

Женские половые железы. Начиная с 20-й недели внутриутробного периода, в *яичнике* происходит образование примордиальных фолликулов.

Стероидные гормоны яичников начинают синтезироваться лишь к концу внутриутробного периода. Гормоны яичников плода не влияют на формирование половых органов, оно происходит под действием гонадотропинов матери, эстрогенов плаценты и надпочечников плода.

У новорожденных девочек на протяжении первых 5—7 дней в крови циркулируют материнские гормоны, затем их концентрация уменьшается. Это ведет к уменьшению количества молодых фолликулов в яичниках.

К моменту рождения масса яичника составляет 5 – 6 г, у взрослой женщины – 6 - 8 г. В течение постнатального онтогенеза в яичнике выделяют три периода активности: нейтральный (от рождения до 6 – 7 лет), препубертатный (от 8 лет до первой менструации), пубертатный (от момента первой менструации до менопаузы). На всех этапах фолликулярные клетки продуцируют эстрогены в разных количествах. Низкий уровень эстрогенов до 8 лет создает возможность дифференцировки гипоталамуса по женскому типу. Продукция эстрогенов в пубертатном периоде уже достаточна для пубертатного скачка (роста скелета, а также для развития вторичных половых признаков). Постепенный рост продукции эстрогенов приводит к менархе и становлению регулярного менструального цикла.

Половое развитие девочек. После рождения половое развитие женского организма идет под контролем половых гормонов. В развитии яичников выделяют три периода: *нейтральный, препубертатный и пубертатный.* В первый, *нейтральный период* (первые 6—7 лет) жизни девочки активность яичников снижена: очень медленно растут фолликулы и находящиеся в них ооциты. В это время секреция женских половых гормонов (эстрогенов) незначительна.

Во второй, *препубертатный* период, от 8 лет до первой менструации, усиливается секреция гонадотропных гормонов гипофиза, которые вызывают рост яичников. В яичниках увеличивается выработка *эстрогенов,* что приводит к появлению вторичных женских половых признаков: с 10 лет начинается развитие молочных желез, а с 12 лет появляется волосяной покров сначала на больших половых губах, затем на лобке и в подмышечных впадинах. В этот же период происходит интенсивный рост скелета, тело девочки приобретает женский силуэт: увеличивается ширина таза, а плечи остаются узкими.

Третий период – *пубертатный* у большинства девочек наступает с 12 – 13 лет, когда появляется первая менструация. Она свидетельствует о том, что в яичниках начали созревать яйцеклетки. У девочек-подростков менструальные циклы обычно нерегулярны. Они также могут быть
ановуляторными (без выхода яйцеклетки и образования желтого тела). Интервалы между менструациями могут значительно удлиняться, вплоть до нескольких месяцев. Регулярный менструальный цикл устанавливается приблизительно к 18 годам.

Между 45 и 55 годами наступает менопауза: менструальные циклы снова становятся нерегулярными, короткими или длинными, затем менструации исчезают совсем. Регуляция циклических изменений в женском организме связана с гипоталамо-гипофизарной системой и гормонами половых желез. Наряду с эндокринными факторами на эти процессы оказывают влияние физические, психические и другие внешние и внутренние воздействия, такие как резкие изменения условий окружающей среды, перемена климата, эмоциональные переживания и др.

Вопросы для самоконтроля.

1. Каковы особенности развития гипофиза в пре- и постнатальном онтогенезе?
2. Перечислите основные возрастные особенности щитовидной железы.
3. В чем заключаются особенности развития эндокринной части поджелудочной железы?
4. В какое время у плода начинается выработка кортизола и альдостерона?
5. Перечислите основные этапы полового созревания мальчиков и девочек?