Тканевые гормоны (гистогормоны, гормоноиды) — это вещества- регуляторы, вырабатываемые клетками различных тканей организма. Многие из них являются органоспецифичными или тканеспецифичными. Например, предсердный натрийуретический фактор вырабатывается только клетками предсердия, а лептины и адипонектин — клетками жировой ткани. По химической природе тканевые гормоны являются или полипептидами, или продуктами декарбоксилирования аминокислот — биогенными аминами. К тканевым гормонам можно отнести также производные жирорастворимых гормоно-витаминов, которые стимулируют биосинтез некоторых белков в клетках определенных тканей организма. Это кальцитриол (производное витамина Д), вырабатываемый в почках, ретиноевая кислота (производное витамина А) и витамин К, синтезируемый в основном микрофлорой кишечника.

Тканевые гормоны синтезируются, как правило, клетками, входящими в состав тканей различных висцеральных органов и нервной системы. Некоторые из них специализированы только на синтезе этих веществ-регуляторов. Как упоминалось, предполагается, что данные клетки происходят из плюрипотентных (стволовых) клеток органа, в котором они локализованы, и многие из них имеют общее происхождение в эмбриогенезе. Эти клетки способны накапливать аминокислоты, декарбоксилировать их и превращать в биогенные амины — вещества регуляторы, выделяемые из клеток во внутреннюю среду организма. Поэтому данные секреторные клетки называют «апудоци- тами» (APUD —Amin Precursor Uptake Decarboxylation). Продукты секреции апудоцитов действуют, как правило, паракринно, то есть вблизи места их синтеза. В настоящее время насчитывают более 60 типов апудоцитов, расположенных в разных органах: пищеварительном тракте, почках, молочной железе, в эндокринных железах, в головном мозге. Предполагается, что все они происходят из клеток нервного гребня, мигрировавших на определенной стадии эмбриогенеза из области зачаточной нервной системы в другие участки эмбриона.

Некоторые исследователи считают, что APUD-систему можно рассматривать как основной элемент диффузной нейроиммуноэндо- кринной системы (ДНИЭС), объединяющей клетки организма, принадлежащие различным органам и тканям и выделяющие различные вещества-регуляторы. Наиболее крупное звено APUD-системы — это эндокринный аппарат желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — гастро- энтеропанкреатическая система.

Биогенные амины также синтезируются и выделяются тучными клетками — мастоцитами соединительной ткани, в частности мастоци- тами желудка и кишечника. Эти клетки регулируют количество биогенных аминов во внутренней среде организма: при избытке биогенных аминов в межклеточной жидкости мастоциты их поглощают.

Среди «тканеспецифичных веществ», которые также можно отнести к тканевым гормонам, выделяют такие вещества, как кейлоны. Они вырабатываются дифференцированными клетками тканей и подавляют деление малодифференцированных камбиальных элементов ткани (стволовых и полустволовых). Таким образом, кейлоны способствуют поддержанию относительного постоянства числа клеток зрелой ткани. При повреждении ткани выделение этих веществ уменьшается и количество клеток в ткани восстанавливается.

Конечным результатом взаимодействия тканевых гормонов и их клеток-мишеней в большинстве случаев является изменение уровня синтеза и секреции в клетках-мишенях других веществ-регуляторов, участвующих в регуляции констант гомеостаза и уровня функционирования различных органов.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и в поджелудочной железе (п/ж ж) клетками гастроэнтеро-панкреатической системы (ГЭПС) синтезируются как биогенные амины, так и различные регуляторные пептиды. Причем многие из этих веществ являются как тканевыми гормонами, поступающими в кровоток или межклеточную жидкость, так и нейромедиаторами гастроэнтеральной нервной системы (ГЭНС). Большинство из этих веществ действуют паракринно, и их клетки- мишени — это клетки пищеварительного тракта, расположенные недалеко друг от друга.

Некоторые из тканевых гормонов пищеварительного тракта, поступая в кровь, проходят через гематоэнцефалитический барьер, взаимодействуют с рецепторами нейронов определенных отделов головного мозга и изменяют их функциональную активность. Например, клетки ЖКТ выделяют вещества, которые, связываясь с рецепторами гипота- ламула, влияют на пищевое поведение. Многие из этих веществ выделяются не только в пищеварительном тракте, но и в других органах (в почках, легких, мозге) и участвуют в регуляции уровня функционирования этих органов.

Как правило, в каждом участке пищеварительного тракта вещества-регуляторы, выделяемые его клетками, подавляют секреторную активность «вышележащих» участков пищеварительного тракта и стимулируют как «свою» секреторную активность, так и секрецию веществ- регуляторов в «нижележащих» отделах пищеварительного тракта.

Во всех отделах ЖКТ в том или ином количестве имеются клетки, выделяющие такие биогенные амины, как гистамин, серотонин, мелатонин. Эти же биогенные амины, а также пептиды (эндорфины, нейро- тензин) и некоторые другие вещества синтезируются нейронами головного мозга и выполняют функцию нейромедиаторов.

Гистамин образуется из аминокислоты гистидина (Гис) и секрети- руется в различных отделах пищеварительного тракта. В желудке его синтез усиливается гастрином — регуляторным пептидом, синтезируемым клетками желудка. Гистамин усиливает секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка, так как он активирует фермент карбангидразу, необходимый для биосинтеза соляной кислоты. Кроме этого, гистамин ЖКТ усиливает выделение слизи, а также, попадая в кровоток, участвует в регуляции температуры тела, способствуя ее понижению, влияет на аппетит, а также может участвовать в развитии аллергических реакций.

Серотонин образуется из аминокислоты триптофана (Три). Около 90 % всего серотонина организма выделяют клетки слизистой оболочки ЖКТ. В ЖКТ он влияет на секрецию слизи и моторику кишечника. Поступая в кровь, серотонин связывается с тромбоцитами и разносится по всему организму. Серотонин обладает митогенной активностью, он усиливает пролиферацию эпителиальных, эндотелиальных и лимфоидных клеток. Этот биогенный амин влияет на состояние гладких мышечных волокон. Основной эффект серотонина — это усиление сокращения волокон гладких мышц, но в некоторых случаях серотонин может вызвать их релаксацию. Этот тканевый гормон, поступая с кровью в центральную нервную систему, участвует в регуляции аппетита, ослабляя его.

Мелатонин как биогенный амин, образующийся из серотонина, также в большом количестве выделяется клетками ЖКТ. Это вещество повышает концентрацию ионов Са2+ в клетках, а следовательно, усиливает эффекты некоторых веществ-регуляторов, посредником которых являются ионы Са2, и влияет на процессы, в которых участвуют эти ионы. Известно, что мелатонин обладает способностью приостанавливать клеточный цикл и препятствовать делению клеток. Вероятно, это свойство мелатонина также связано с его влиянием на концентрацию ионов, так как известно, что увеличение концентрации Са2+ может приводить к включению программы апоптоза. Мелатонин, синтезированный клетками ЖКТ, как и мелатонин, вырабатываемый в эпифизе, участвует в регуляции биологических ритмов.

В пищеварительном тракте выделяется множество регуляторных полипептидов как тканевых гормонов, участвующих в регуляции пищеварения. По сходству в строении и в биологических эффектах их объединяют в семейства. (В этом и в следующих разделах при описании веществ-регуляторов в скобках рядом с названием вещества-регулятора указано место его синтеза.)

К семейству гастрина относят: гастрин (желудок, 12-перстная, тощая кишка, поджелудочная железа); панкреозимин или холецистоки- нин (поджелудочная железа, 12-перстная, тощая, повздошная кишка); бомбезин (гастринрилизинг пептид (ГРП)) (п/ж ж, 12-перстная и тонкая кишка). Гастрин стимулирует выделение в желудке гистамина, а следовательно, соляной кислоты, а также усиливает панкреатическую секрецию и сокращение желчного пузыря. Панкреозимин обладает сходным действием, вызывая, кроме того, расслабление сфинктера желчного протока. Возможно, он является одним из медиаторов нейронов гастроэнтеральной нервной системы (ГЭНС). Бомбезин также усиливает секреторную функцию желудка и поджелудочной железы. Кроме того, его взаимодействие с волокнами гладких мышц приводит к увеличению «моторики» органов пищеварительного тракта, усиливает перистальтические движения кишечника, моторику желчного пузыря и его протоков. Эти регулируемые сокращения и расслабления гладкой мускулатуры обеспечивают перенос вещества различными отделами пищеварительного тракта в процессе пищеварения. Попадая в кровь, бомбезин может действовать на гладкие мышцы кровеносных сосудов и органов дыхания, вызывая спазм бронхов и сужение кровеносных сосудов.

В семейство секретина включают: секретин (12-перстная кишка); глюкогон (поджелудочная железа, желудок, кишечник); вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) (все отделы ЖКТ от пищевода до прямой кишки); гастроингибирующий пептид (ТИП) (12-перстная, тощая, повздошная кишка). Секретин усиливает деятельность поджелудочной железы, тормозит секрецию соляной кислоты в желудке, стимулирует выделение желчи. Этими же эффектами обладают ГИП и глюкогон. ВИП является мощным вазодилятатором, расширяющим кровеносные сосуды верхних отделов кишечника, печени и поджелудочной железы. По-видимому, ВИП является одним из нейромедиаторов нейронов ГЭНС, активность которой регулируется вегетативной нервной системой. Усиление влияний парасимпатической нервной системы активирует секрецию ВИП и усиливает эффекты, обусловленные этим веществом, а повышение активности симпатической нервной системы тормозит их.

К семейству панкреатического полипептида относят: панкреатический полипептид (ПП, РР), нейропептид Y и пептид YY (поджелудочная железа, повздошная кишка, толстая и прямая кишка). Считается, что все они влияют на пищевое поведение, то есть, поступая в кровь, действуют на мембранные рецепторы нейронов отделов головного мозга, связанных с пищевым поведением, прежде всего на нейроны гипоталамуса.

Панкреатический полипептид (РР) стимулирует биосинтез инсулина, но при этом он тормозит глюконеогенез в печени и уменьшает уровень секреции ферментов поджелудочной железы.

Нейропептид Y в пищеварительном тракте обладает сильным сосудосуживающим действием, а также он усиливает действие других вазоконстрикторов. Пептид YY активирует образование слизи в толстой и прямой кишке.

Клетками пищеварительного тракта, кроме пептидов, относящихся к этим семействам, секретируется еще множество тканевых гормонов, как специфичных для данного участка организма, так и образующихся в других органах. Такими регуляторными пептидами являются следующие вещества.

Грелин (желудок) — пептид, участвующий в регуляции аппетита, его секреция усиливается при насыщении. Церулеин (кишечник) оказывает аналогичное холецистокинину (панкриозимину), но значительно более выраженное действие на желчный пузырь, т. е. он усиливает секрецию поджелудочной железы, вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера желчного протока. Мотилин (кишечник) является веществом, запускающим моторику кишечника при переваривании пищи. Вещество Р вырабатывается клетками всех отделов ЖКТ, но в наибольших количествах его секретируют клетки 12-перстной и толстой кишок. Он также вырабатывается клетками слюнных желез, надпочечников, щитовидной железы, дыхательных путей, кожи, почек, мозга. Вещество Р в кишечнике является основным фактором, стимулирующим его спонтанную активность. Кальцитонин, кроме кишечника, синтезируется как гормон в щитовидной и паращитовидной железах, способствует всасыванию кальция в пищеварительном тракте и его поступлению в костную ткань. Кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП) влияет на секрецию других регуляторных пептидов ЖКТ, а также стимулирует освобождение медиатора ацетилхолина из нервных окончаний парасимпатической нервной системы. Соматостатин вырабатывается как тканевый гормон в желудке и кишечнике, образуется и в поджелудочной железе. Это вещество также является одним из гормонов гипоталамуса. Соматостатин ЖКТ-а подавляет биосинтез и высвобождение гастрина, глюкогона и других регуляторных пептидов. Его секреция в желудке стимулируется низкими значениями pH. Нейротензин образуется в повздошной и тощей кишке и, кроме того, синтезируется как медиатор нейронами ЦНС, например нейронами гипоталамуса. Нейротензин стимулирует сокращение мускулатуры ЖКТ после переваривания пищи, выделение глюкагона клетками ЖКТ и поджелудочной железы, подавляет секрецию соляной кислоты в желудке и инсулина в п/ж железе. Опиоидные пептиды, главным образом энкефалины, образуются в желудке, тонком кишечнике. В ЖКТ энкефалины усиливают мышечный тонус кишечника и опорожнение желудка. Эти вещества секретируются также нейронами различных отделов ЦНС, например нейронами лимбической системы, и выполняют функцию медиаторов.

В сердце выделяется тканевый гормон — натрий уретический фактор правого предсердия (ПУФ). Натрий уретический фактор выделяется при объемной перегрузке правого предсердия, то есть при увеличении объема циркулирующей жидкости в организме. Клетки почек являются его органами-мишенями. При взаимодействии с ними натрий урети- ческого фактора усиливается выведение из организма воды и натрия. ПУФ также тормозит выделение почками тканевого гормона ренина.

В жировой ткани вырабатываются лептины и адипонектины. Леп- тины являются пептидами, регулирующими аппетит, жировой обмен, активность половых желез, а также, как предполагается, запуск в онтогенезе и периодичность менструальных циклов у женщин. Интенсивность их секреции зависит от запасов и динамики изменения количества резервных липидов в жировых депо организма, главном образом, в подкожной жировой клетчатке. Выделение лептинов усиливается при повышении содержания в крови свободных жирных кислот. Соединяясь с рецепторами клеток, расположенных, главным образом, в гипоталамусе, эти вещества способствуют снижению аппетита. Некоторые наследуемые формы ожирения связаны с отсутствием гена, кодирующего рецепторы к этому веществу-регулятору. Адипопонектины, как 1бб предполагается, являются веществами, усиливающими аппетит. Их количество в крови увеличивается при снижении в крови концентрации глюкозы и уменьшении запасов жировой ткани.

Клетки почек выделяют такие тканевые гормоны, как эритропоэтин (эритрогенин), кальцитриол и ренин. Эритропоэтин, кроме почек, образуется в печени. Вместе с цитокином — колонии стимулирующим фактором, он регулирует дифференцировку стволовых клеток костного мозга. Его секреция усиливается при гипоксии, то есть при недостатке в организме кислорода. При этом состоянии в течение нескольких часов значительно увеличивается количество эритроцитов крови. Кальцитриол — один из витамеров витамина Д, образуется в почках из кальцидиола. Витамин Д, предшественник этих веществ, поступает в организм из окружающей среды или синтезируется в коже из холестерина под действием ультрафиолетового излучения. Кальцитриол стимулирует биосинтез в клетках организма, в том числе и клетках кишечника, белка-переносчика кальция.

Ренин вырабатывается в почках при снижении величины фильтрационного давления, то есть в ответ на ослабление в почках интенсивности процесса фильтрации. Величина фильтрационного давления зависит от разности среднего артериального давления, создаваемого сердцем, онкотического давления крови, зависящего от концентрации белков в крови, и гидростатического давления в клубочках нефронов. Снижение интенсивности фильтрации приводит к возбуждению барорецепторов почек и выделению в кровь ренина, который активирует ангиотензиновую систему веществ-регуляторов, находящихся в крови.

В печени, где синтезируются почти все белки крови, также синтезируются и поступают в кровь такие регуляторные пептиды, как ангиоте- зиноген, кининоген и калликреины. Ангиотензиноген синтезируется клетками печени и выделяется в кровь. Обнаружено, что он также синтезируется некоторыми клетками головного мозга. Синтез ангиотензи- ногена в печени стимулируют гликокортикоиды и эстрогены. Под действием ренина почек, концентрация которого увеличивается в крови при снижении в почках фильтрационного давления, ангиотензиноген превращается в ангиотензин I, из которого образуется ангиотензин II. Реакцию преобразования ангиотензина I в ангиотензин II катализирует ангиотензинпревращающий фермент (АТПФ), который образуется в клетках эндотелия кровеносных сосудов легких и выделяется в кровь. Ангиотензин II обладает мощным сосудосуживающим действием, то есть его взаимодействие с белками-рецепторами плазмолеммы гладких мышечных волокон увеличивает артериальное давление, что усиливает процесс фильтрации в почках и снижает секрецию ренина. Во многие современные препараты, применяемые для лечения гипертонической болезни, входят вещества, разрушающие АТПФ.

В клетках печени также образуются белки крови кининоген и калликреины — протеолитические ферменты, имеющие значение в свертывании крови и в образовании регуляторного пептида брадикинина.

При этом калликреин превращает неактивный XII фактор свертывания крови (ХПн/а) в активную форму (ХПа). Этой активации способствует контакт ХПн/а с поверхностью белка, например коллагена. Появление ХПа активирует последние этапы каскада свертывания крови, а также расщепление высокомолекулярного кининогена, из которого образуется брадикинин. Брадикинин обладает мощным сосудорасширяющим действием. Он имеет значение в реакции воспаления. Брадикинин разрушается ангиотензинпревращающим ферментом.

Большое количество эйкозаноидов, цитокинов, тканевых гормонов, синтезируется в клетках эндотеллия сосудов, в тучных клетках соединительной ткани и клетках иммунной системы, в частности в макрофагах.

Выделение различных веществ, относящихся к этим группам веществ-регуляторов, усиливается при таких защитных реакциях организма, как свертывание крови, регуляция просвета сосудов, воспаление. В регуляции просвета сосудов участвует биогенный амин серотонин, обладающий сосудосуживающим действием. Мощные сосудорасширяющие факторы, обеспечивающие приток крови к месту воспаления и облегчающие выход в межтканевое пространство фагоцитов — это такие «провоспалительные медиаторы» как эйкозаноид простаглан- дин Е2 (PGE2), биогенный амин гистамин и пептид брадикинин.