ХОРМОНИ

Ендокрине жлезде продукују биолошки активне супстанце у малим концентрацијама које се називају **хормони**. Након синтезе у ендокриним жлездама хормони се транспортују путем крви до циљних ткива. Важно је напоменути да хормони у крвотоку могу бити у слободном стању или су везани за специфичне протеине крвне плазме. Хормони у везаном облику представљају циркулишућу резерву датог хормона, док су **биолошки активни једино хормони у слободном облику**. Сви хормони након транспорта до циљних органа везују се за специфичне рецепторе чија локализације може бити **ћелијска мембрана**, **цитоплазма**, **једро** након чега испољвају своју биолошку активност.

Према хемијској структури хормоне можемо поделити на:**хормоне протеинске природе**, **хормоне деривате аминокиселина**, **хормоне стероидне природе**. Још једна подела хормона је дефинисана према физичко хемијским особинама на **хидросолубилне** хормоне и **липосолубилне** хормоне. Хидросолубилни хормони сходно својим физичко хемијским особинама се везју за рецептор који је локализован на **ћелијској мембрани**, док липосолубилни хормони се везују за рецептор који је локализован у **цитоплазми** или **једру**. Једини изузетак представљају хормони штитасте жлезде **тријодтиронин** и **тироксин** који представљају деривате аминокиселина a своју биолошку активност испољавају након везивања за рецептор који је локализован у једру ћелија.

ХОРМОНИ ХИПОТАЛАМУСА

Контролу функције бројних ендокриних жлезда обављају првенствено **хипоталамус** и **хипофиза**. Хипоталамус секретује ослобађајуће факторе (*releasing*факторе) и ту спадају следећи хормони: соматотропин ослобађајући хормон (*STH-RH*),соматотропинослобађајући инхибиторни хормон (*STH-RIH*),тиреотропин ослобађајући хормон (*TSH-RH*), гонадотропин ослобађајући хормон (*GnTH-RH*),адренокортикотропни ослобађајући хормон (*ACTH-RH*), пролактин–инхибирајућифактор. Сви набројани хормони хипоталамуса у хемијском смислу представљају **полипептиде**. Основна улога хипоталамусних ослобађајућих фактора је дејство на аденохипофизу и контрола секреције тзв ,,тропних хормона” у чију групу спадају соматотропни хормон (*STH*), тиреостимулирајући хормон (*TSH*), гонадотропни хормони(фоликулостимулирајући хормон (*FSH*) и лутеинизирајући хормон (*LH*)) и адренокортикотропни хормон (*ACTH*).

ХОРМОНИ ПРЕДЊЕГ РЕЖЊА ХИПОФИЗЕ

Анатомски хипофиза се састоји из два дела, **аденохипофизе** (предњи режањ)и **неурохипофизе** (задњи режањ).

Соматотропни хормон или хормон раста (*STH*) у хемијском погледу представља **полипептид**који садржи 191 аминокиселину. Сама секреција хормона раста се регулише путем дејства два хормона *STH-RH*и *STH-RIH*. Динамика секреције хормона раста се мења у зависности од узраста. Одмах по рођењу просутна је екстремно висока концентрација *STH*, а смањује се на крају друге недеље по рођењу. Затим у периоду пубертета су присутне високе концентације овог хормона, док после четврте деценије секреција хормона раста потпуно престаје. Дејства хормона раста обухватају **регулацију нормалне висине и регулацију метаболичких процеса**. Метаболички ефекти *STH*обухватају синтезу протеина, испољава хипергликемички ефекат (антагониста инсулину), активира процес глуконеогензе у јетри, активира процес липолизе у масном ткиву. Као што смо напоменули у претходном тексту хормон раста регулише нормалну висину, односно раст и развој организма, па његов недостатак може да доведе до **патуљатог раста**. Прекомерна продукција *STH* доводи до појаве **гигантизма**, однсно претераног раста. Појам **акромегалија** обухвата хиперпродукцију *STH***након завршетка периода нормалног раста**, при чему се јављају фенотипске промене као што су повећање шака, стопала, повећање унутрашњих органа и меких ткива.

Адренокортикотропни хормон, *ACTH* је полипептид саграђен од 39 аминокиселина, лучи се под утицајем *ACTH-RH,* при чему је основна улога *ACTH* у стимулацији секреције глукокортикоида (првенствено кортизола). Прецизније, *ACTH* контролише функцију надбубрежне жлезде.

**Тиреостимулирајући** хормон,*TSH*је по хемијској структури **гликопротеин**, а основна улога овох хормона је у стимулацији секреције тироксина и тријодтиронина. Уколико дође до морфолошких и функционалних промена штитасте жлезде и последичне хипофункције (примарни хипотиреоидизам), доћи ће до повећања секреције хормона*TSH*. Када штитаста жлезда не лучи хормоне *Т3*и *Т4*не долази до *,,feed back”*инхибиције и последичног смањења *TSH*, стога висока концентрација *TSH* у плазми може да пробуди сумњу на**примарни хипотиреоидизам**. Ниска концентрација *TSH* у плазми се среће код хиперпродукције *Т3*и *Т4* у оквиру **примарног хипертиреоидизма**. Када штитаста жлезда прекомерно лучи *Т3*и *Т4,* последично долази до *,,feed back”*инхибиције и смањења концентрације *TSH* у плазми.

Пролактин је хормон полипептидне грађе, а секреција овог хормона је под утицајем пролактин инхибирајућег фактора. Основна улога пролактина код жена је у продукцији млека односно процеса **лактације**. Уколико се јави хиперпролактинемија (узрокована туморима хипофизе) код жена може да доведе до појаве галактореје, непрекидног лучења млека и аменореје, изостанка менструације.

Гонадотропни хормони, фоликулостимулирајући хормон (*FSH*) и лутеинизирајући хормон (*LH*) имају битну улогу у сазревању и развоју мушких и женских полних гонада (тестиса и оваријума) и њихову продукцију стимулише *GnTH-RH*. Улога фоликулостимулирајућег хормона (*FSH*) је у сазревању фоликула и развоју сперматоцита. Лутеинизирајући хормон (*LH*) стимулише продукцију тестостерона у Лајдиговим ћелијама тестиса и стимулише продукције прогестерона од стране *corpus luteum-*а јајника. Концентрација *FSH* и *LH*у крви динамично се мења током менструалног циклуса.

ХОРМОНИ ЗАДЊЕГ РЕЖЊА ХИПОФИЗЕ

У хормоне задњег режња хипофизе спадају вазопресин и окситоцин. Оба хормона се синтетишу у хипоталамусу, док их лучи задњи режањ хипофизе.

**Вазопресин** се често назива и антидиуретски хормон (*ADH*) по хемијској структури је нонапептид, а ефекат вазопресина се огледа у **антидиуретском ефекту** деловањем на дисталне тубуле нефрона и повећањем тонуса глатке мускулатуре васкуларног система. Осмоларност плазме има кључни утицај на секрецију вазопресина. Када се повећава осмоларност плазме, повећава се и секреција вазопресина. Уколико дође до смањења осмоларности плазме, онда се последично смањује секреција вазопресина. **Инсипидни дијабетес** (*diabetes insipidus*) је стање код кога долази до губитка способности лучења *ADH*, може да се јави услед тумора, запаљенских процеса, хируршких интервенција у хипоталамусно-хипофизној регији и других стања. Услед недостатка *ADH*долази до секретовања велике количине хипотоничне мокреће. Количина излучене мокраће може износити 5-20 литара за 24 сата!

**Окситоцин** је по хемијској структури је нонапептид и има две улоге у организму у порођају и лактацији. За време порођаја долази до повећаног ослобађања окситоцина при чему долази до повећања **контракције утеруса**, а након порођаја окситоцин испољва своје дејство на глатка **мишићна влакна млечних жлезде** доводећи до последичног лучења млека.

ХОРМОНИ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Тироидеа лучи хормоне тријодотиронин*Т3*, тироксин*Т4*, и тирокалцитонин, за чију је синтезу неопходан **јод**.Почетак синтезе тиреоидних хормона се одиграва увођењем јода у аминокиселински остатак **тирозина**.

Улога ових хормона је од кључног значаја за раст и развој целокупног организма. Недостатак ових хормона код деце доводи до поремећаја развоја централног нервног система (менталне ретардације), овај синдром је познат као **кретенизам**.

Хипоталамус лучи *TSH-RH*, који порталном циркулацијом доспева до аденохипофизе, а као одговор на сигнал из хипоталамуса, хипофиза лучи *ТSH*, који се путем циркулације преноси до штитасте жлезде и доводи до синтезе и ослобађања тиреоидних хормона. Принцип негативне повратне спреге или *,,feed back”*инхибиције подразумева да повећанаконцентрација тиреоидних хормона у крви инхибира секрецију *TSH-RH* и *ТSH*. Насупрот томе, смањенаконцентрација тиреоидних хормона у циркулацији стимулише лучење *ТRH* и *ТSH*.Поремећаји функције штитасте жлезде могу бити у виду хиперпродукције тиреоидних хормона и то се назива **хипертиреоидизам** и хипофункције то називамо **хипотиреоидизам**. У зависности од локализације самог патолошког процеса поремћаји могу бити **примарни**, када се ради о оштећењима саме штитасте жлезде, **секундарни** када се ради о поремећају хипоталамуса или хипофизе. **Грејвс-Базедовљева** болест представља једну од најчешћих болести штитасте жлезде где у основи болести лежи **хиперфункција** штитасте жлезде. Представља једну од најчешћих аутоимунских болести, сопствена антитела индукују појачану стимулацију тиреоидних хормона. Клиничка слика ове болести обухвата појачано знојење, немир, мршављење, убрзан срчани рад, егзофталмус. Код ове болести концентрације тиреоидних хормона у плазми је повећана док је *TSH* у крви низак. Најчешћи узрок хипотиреоидизма је **Хашимото тиреоидитис**. Болест се карактерише аутоимунском реакцијом услед чега долази до деструкције тиреоцита. Приликом ране дијагностике ове болести може се уочити веома висока концентрација *TSH* у крви, са нормалном концентрацијом хормона штитасте жлезде.Симптоми Хашимотовог тиреоидитиса супоспаност, умор главобоља, отечено лице, отечени капци, зимогрожљивост, заборавност, сува кожа, губитак косе итд.

ХОРМОНИ КОЈИ УЧЕСТВУЈУ У МЕТАБОЛИЗМУ КАЛЦИЈУМА И ФОСФОРА

Хормони који улествују у метаболизму калцијума, фосфора и магнезијума су **паратиреоидни хормон** (*PTH*)и **тиреокалцитонин**.

Паратиреоидне жлезде луче *PTH*, чија је главна улога у регулацији јонизованог калцијума. У својој хемијској структури овај хормон има 84 аминокиселине. Синтеза и разградња паратиреоидног хормона је зависи од саме концентрације калцијума у крви. У условима ниске концентрације калцијума стимулише се синтеза паратиреоидног хормона,односно делује тако што повећава концентрацију калцијума у крви. При високим концентрацијама калцијума долази до смањења синтезе паратиреоидног хормона. На нивоу бубрега паратхормон убрзава конвертовање активног витамина Д, на нивоу интестинума повећава реапсорпцију калцијума.

Калцитонин је хормон који је изграђен од 32 аминокиселине и синтетише се у С ћелијама штитасте жлезде. Својим дејством калцитонин смањује концентрацију калцијума у крви, односно делује супротно од *PTH*. Хиперкалцемија стимулише секрецију калцитонина, док хипокалцемија инхибира синтезу калцитонина.

ХОРМОНИ ПАНКРЕАСА

**Инсулин** је полипептидни хормон саграђен од 51 аминокиселине кога луче β-ћелије Лангерхансових острваца. Његова основна улога у организму је смањење концентрације глукозе у крви (активира се ослобађање инсулина након излагања панкреаса високој концентрацији глукозе у крви), инсулин увек испољава **хипогликемични ефекат**. Осим на метаболизам угљених хидрата, инсулин испољава и **анаболичке ефекте на метаболизам протеина и масти**. Инсулин својим ефектом на циљна ткива омогућава улазак глукозе у ћелије, треба напоменути да хепатоцити и ћелије ЦНС не поседују рецепторе за инсулин, глукоза улази независно од овог хормона. Хормон инсулин стимулише синтезу дуголанчаних масних киселина. Такође, омогућава улазак аминокиселина у ћелије, чиме омогућава синтезу протеина. У стањима смањене концентрације глукозе у крви, хипогликемије долази до смањеног лучења инсулина, док у случају повећане концентрације глукозе у крви долази до повећаног лучења овог хормона. Хормони адреналин и соматостатин ихибирају лучење инсулина.

**Глукагон** је хормон кога луче α-ћелије Лангерхансових острваца. По својој хемијској структури глукагон је полипептид, саграђен од 29 аминокиселина. Овај хормон се лучи у условима смањене концентрације глукозе у крви, хипогликемије, а делује у правцу њеног повећања, **остварује хипергликемични ефекат**.Глукагон стимулише разлагање гликогена у јетри, активира и процес глуконеогенезе, док у масном ткиву има липолитички ефекат. Ослобађање глукагона стимулишу хормони адреналин, кортизол и неки гастроинтетстинални хормони.

Соматостатин је полипептидни хормон (садржи 14 аминкиселина) кога луче делта ћелије (δ ћелије) ендокриног панкреаса, хипоталамус као и неке неуроендокрине ћелије гастроинтестиналног тракта. Овај хормон инхибира лучење инсулина, глукагона, хормона раста, гастрина, пепсина, итд. Такође спречава контракцију жучне кесе и лучење жучи.

ХОРМОНИ СРЖИ НАДБУБРЕЖНЕ ЖЛЕЗДЕ

Надбубрежне жлезде су ендокрине жлезде које се састоје од сржи и коре. Хормони сржи надбубрежне жлезде су **адреналин** и **норадреналин**. Једним именом ови хормони се називају **катехоламини**. Катехоламини се ситетишу из аминокиселине **тирозина**. Адреналин је један од хормона стреса. Услед стресне реакције овај хормон се лучи из надбубрежних жлезда, транспортује путем крви циљних ткива где испољава своје дејство.

Након синтезе катехоламини се везују за адренергичке рецепторе који су локализовани на ћелијским мембранама.**Адреналин** повећава снагу срчане контракције, изазива пораст фреквенције рада срца, доводи до вазоксонстрикције крвних судова периферних ткива (кожа), вазодилатације крвних судова мозга и плућа, изазива бронходилатацију, доводи до проширења зеница. Остварује снажне метаболичке ефекте на метаболизам угљених хидрата и масти. Повећава **гликогенолизу** и **глуконеогенезу**, делује као антагониста инсулину. Поспешује липолизу у масном ткиву и повећање концентрације слободних масних киселина у крви.

Катехоламини синтетишу се из аминокиселине **тирозина**.Тирозин се под дејством ензима **тирозин хидроксилазе** преводи у **дихидрокси-фенилаланин** (DOPA), који се под дејством **допа декарбоксилазе** преводи у **допамин**. Допамин се деловањем ензима **допамин-β хидроксилазе** хидроксилише у **норадреналин**. Метиловањем норадреналина преко ензима фенилетаноламин-N –метил-трансферазе настаје **адреналин**.Адреналин је врло кратко активан (неколико минута), а затим се инактвира реапсорпцијом у нервне завршетке. У цитоплазми нервних завршетака се разграђује путем ензима **моноаминоксидазе** (МАО) и **катехоламин-О- метилтрансфераза** (CОМТ).Производикатаболизматј.инактивацијесу**метанефрин**,**хемовалинскакиселина** и **ванил-манделичнакиселина.**

**Феохромоцитом** је тумор који се карактерише повећаном продукцијом катехоламина. Главни клинички симптом ове болести је **пароксизмална хипертенизија**, јавља се тахикардија и пормећаји срчаног ритма. Врло често се јављају и јаке главобоље, осећај страха, узнемиреност и презнојавање. Напади хипертензије трају од неколико минута до неколико сати, а како време одмиче пароксизмална хипертензија постаје све учесталија. Дијагноза се поставља тако што се у урину налази повећана концентрација **ванил-манделичне киселине**, такође повишене су и вредности катехоламина у крви. Лечење је хирушко.

ХОРОНИ КОРЕ НАДБУБРЕГА

Кора надбубрега представња место где се синтетишу гликокортикоиди, минералокортикоиди андрогени и естрогени. Ови хормони у хемијском смислу воде порекло од холестерола па их називамо стероидни хормони. Представник гликокортикоида је **кортизол** који се синтетише у зони фасцикулати, минералокортикостероида, **алдостерон** који се синтетише у зони гломерулози, **адренални андрогени** и **естрогени** су трећа група хормона и синтетишу се у зони ретикуларис.

Кортизол је хормон чија се синтеза и лучење одвија под директним утицајем *АCTH*. Само лучење кортизола има карактеристичан **циркардијални ритам**. Највећим делом кортизол се лучи у раним јутарњим сатима, пре буђења. Кортизол заједно са адреналином припада ,,стрес хормонима”, који се појачано секретују након повреде, стреса или хирушког захвата. Овај хормон делује тако што повећава концентрацију глукозе у крви, инхибицијом процеса гликолизе, интензивирањем разградње гликогена и глуконеогензе. На метаболизам масти и протеина кортизол делује тако што поспешује липолизу(разградњу масти) и протеолизу (разградњу протеина). Кортизол испољава **имуносупресивно, антиинфламаторно и антиедематозно дејство**, што је веома битно са клиничког аспекта и терапије одређених болести.

**Алдостерон** спада у групу минералокортикоида и основна улога овог хормона је у регулацији метаболизма електролита и воде. На бубрежном ткиву, дејство алдостерона се огледа у реапсорпцији натријумових јона на нивоу тубулоцита, са последичним излучивањем калијумових и водоникових јона. Главни сигнал за синтезу овог хормона је смањена концентрација натријума, снижен крвни притисак.

ПОЛНИ ХОРМОНИ

Мушки полни хормон **тестостерон** се синтетише и Лајдиговим ћелијама тестиса, мањим делом настаје у кори надбубрега. Прекурсор за синтезу тестостерона је холестерол. Тестостерон се транспортује у везаном облику за протеине крвне плазме, док само 3% укупног тестостерона у крвној плазми је у слободном, активном облику. У циљним ткивима тестостерон се преводи у активну форму тзв**. дихидротестостерон**. Везивањем за рецепторе локализоване у цитоплазми долази до активације и отпочиње синтеза специфичних протеина. Андрогени хормони одређују примарне и секундарне полне карактеристике. Делују анаболички на ментаболизам протеина, стимулише синтезу креатин фосфата у мишићима, убрзава разградњу угљених хидрата, повећава синтезу масних киселина и холестерола.

Женски полни хормони су **естрогени и прогестерон**. Естрогени се синтетишу у јајницима а за време трудноће и у плаценти. Најважнији представници естрогена су естрон и естрадиол, стероиди сличне хемијске структуре.

**Прогестерон** се ствара у одређеним фазама менструалног циклуса и за време трудноће, представља важан интермедијер у биосинтези свих стероидних хормона. Хормони хипоталамуса и хипофизе стимулишу јајнике на секрецију естрогена. FSH утиче на развој фоликула и синтезу естрогена и естрадиола, а LH на процес овулације, стварање жутог тела и синтезу прогестерона. Естрогени се транспортују до циљних ткива везани за протеине плазме. Естрогени хормони утичу на развој секундарних полних карактеристика код жена. Ови хормони контролишу и регулишу цикличне догађаје у функцији јајника до менопаузе кад им се синтеза значајно смањује. На нивоу ћелије индукују синтезу специфичних протеина. Естрогени такође повећавају разградњу фосфолипида, липопротеина и холестерола што је повезано са мањим ризиком настанка инфаркта миокарда код жена него код мушкараца.

Литература:

1.David L. Nelson, Michael M. Cox. Lehninger principles of biochemistry.

2. Reginald H.Garrett, Charles M.Grisham. Biochemistry.

3. Michael Lieberman, Allan D. Marks, Coleen Smith. Marksoveosnovemedicinskebiohemije.Klinickiprostup.Data status, Beograd. 2008.

4. Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. Indian J EndocrinolMetab. 2011;15(1):18–22.

5.Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. ExpMol Med. 2016;48(3):e219. Published 2016 Mar 11. doi:10.1038/emm.2016.6