

ФИЗИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

ноябрь 2018
проф. С.Л. Совершаева

План лекции

1. Эндокринная функция гипоталамуса
2. Эндокринная функция аденогипофиза
3. Нейрогипофиз
4. Регуляция гипофизарной секреции

1. Эндокринная функция гипоталамуса

Гипоталамо-гипофизарная область

Гипоталамус

рилизинг-факторы (статины, либерины)

Гипофиз

АКТГ, ТТГ, ГТГ (ФСГ, ЛГ), СТГ, пролактин

АДГ, окситоцин

Периферические железы внутренней секреции

Гипоталамические гормоны

- семь рилизинг факторов:
 - поступают в гипофиз через систему портальных сосудов
 - стимуляторы (5) и
 - ингибиторы (2) секреторной функции аденогипофиза
- два гормона (поступают в нейрогипофиз и там накапливаются и хранятся):
 - антидиуретический (АДГ) - нейроны супраоптического ядра,
 - окситоцин (ОТ) - нейроны паравентрикулярного ядра,

Каждое ядро также продуцирует небольшое количество других гормонов

Рилизинг гормоны гипоталамуса – регуляторы гипофиза

Гормоны

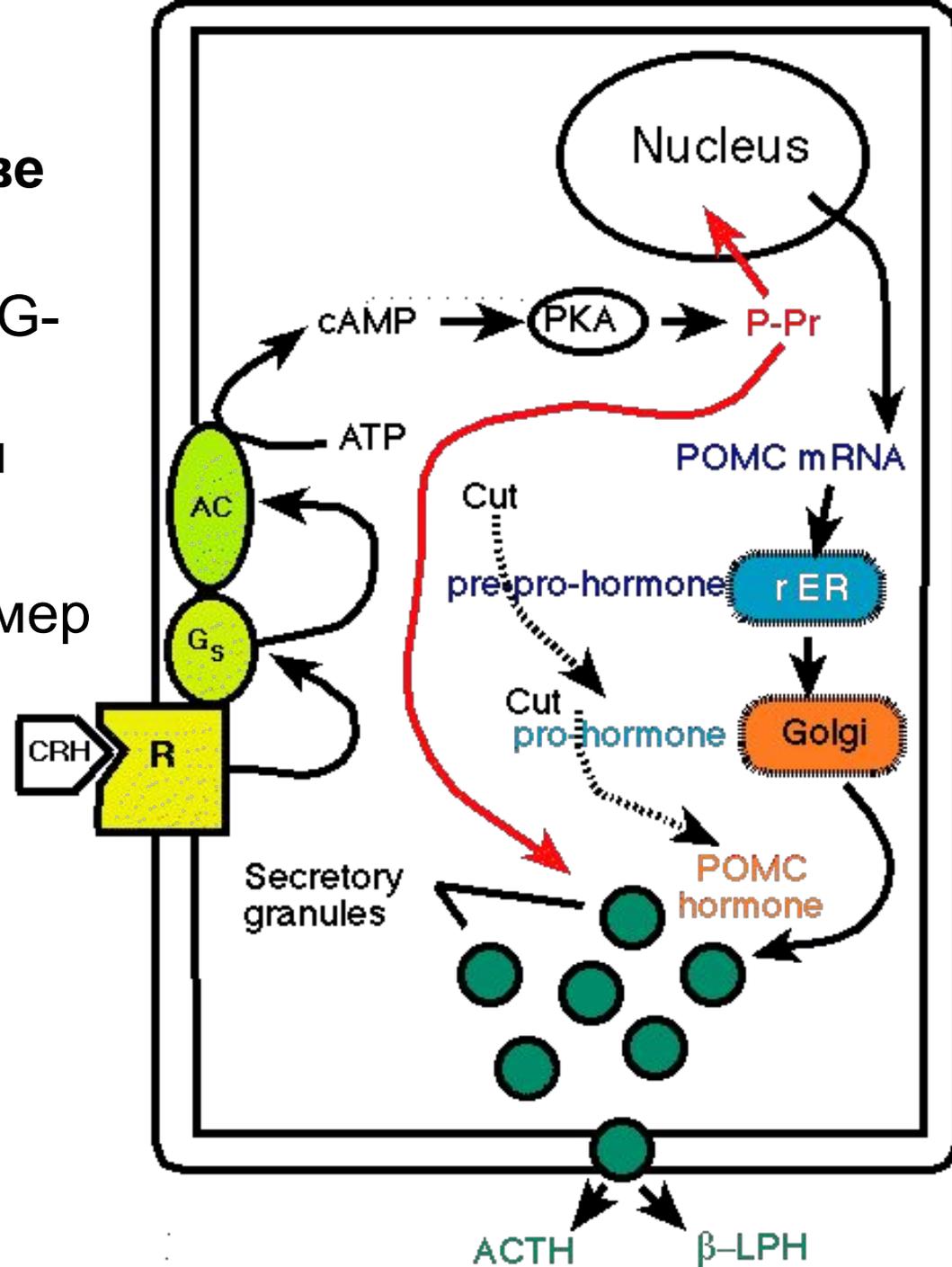
Эффекты

1. ТРГ: тиротропин-релизинг гормон
ТТГ и пролактина ↑ секреции
2. КРГ: кортикотропин-релизинг гормон ↑ секрецию АКТГ
3. ГТРГ: гонадотропин-релизинг гормон ↑ секрецию ФСГ и ЛГ
4. ПРРГ: пролактин-релизинг гормон ↑ секрецию пролактина
5. ПРИГ: пролактин ингибирующий гормон ↓ секрецию пролактина
6. СТРГ: соматотропин-релизинг гормон ↑ секрецию СТГ
7. СИГ: соматостатин ингибирующий гормон ↓ секрецию СТГ и ТТГ

- **Рецепторы рилизинг факторов в большинстве случаев**

- серпентиноподобные G-протеинсвязанные мембранные рецепторы

- На рисунке действия пример кортикотропин рилизинг гормона TRГ через G-протеинсвязанные мембранные рецепторы кортикотрофов аденогипофиза

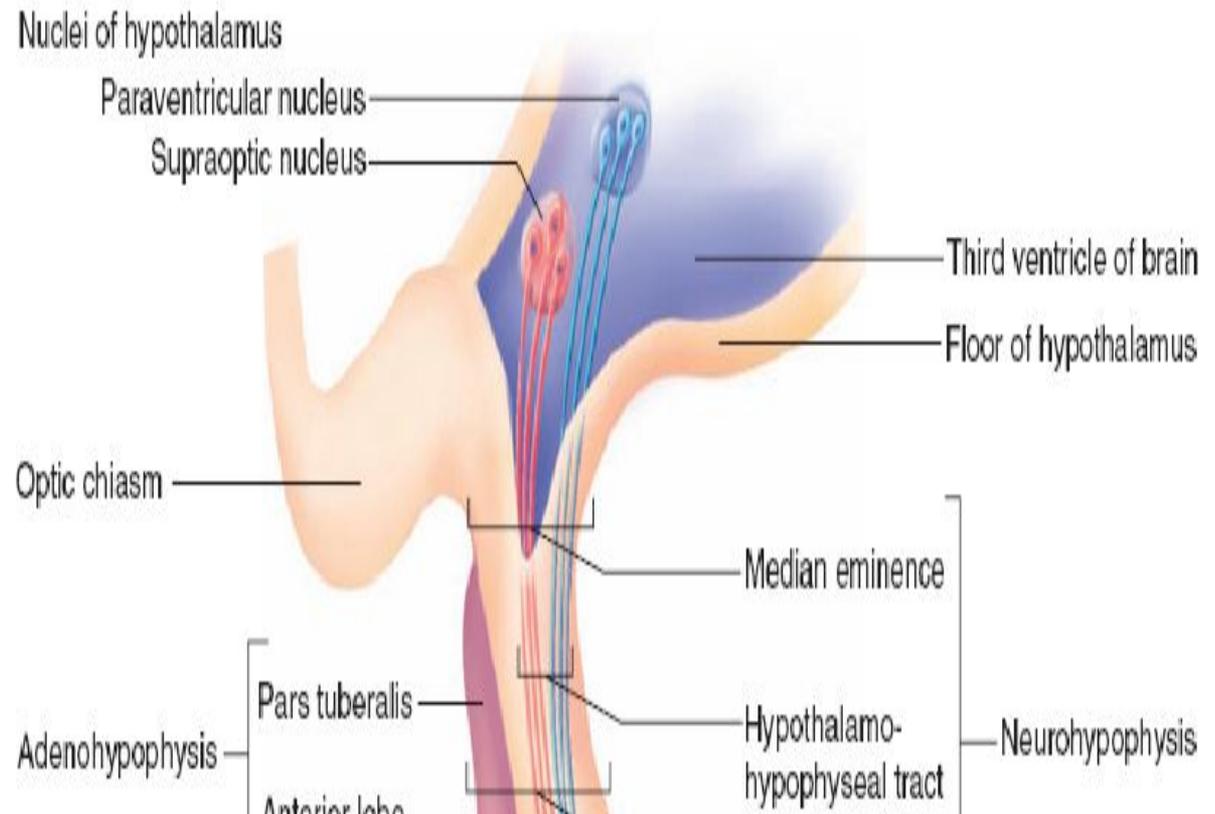


2. Эндокринная функция гипофиза

Нейрогипофиз (задняя доля) содержит массу нейроглиальных клеток и нервные волокна от тел нейронов гипоталамуса - **гипоталамо-гипофизарный тракт**

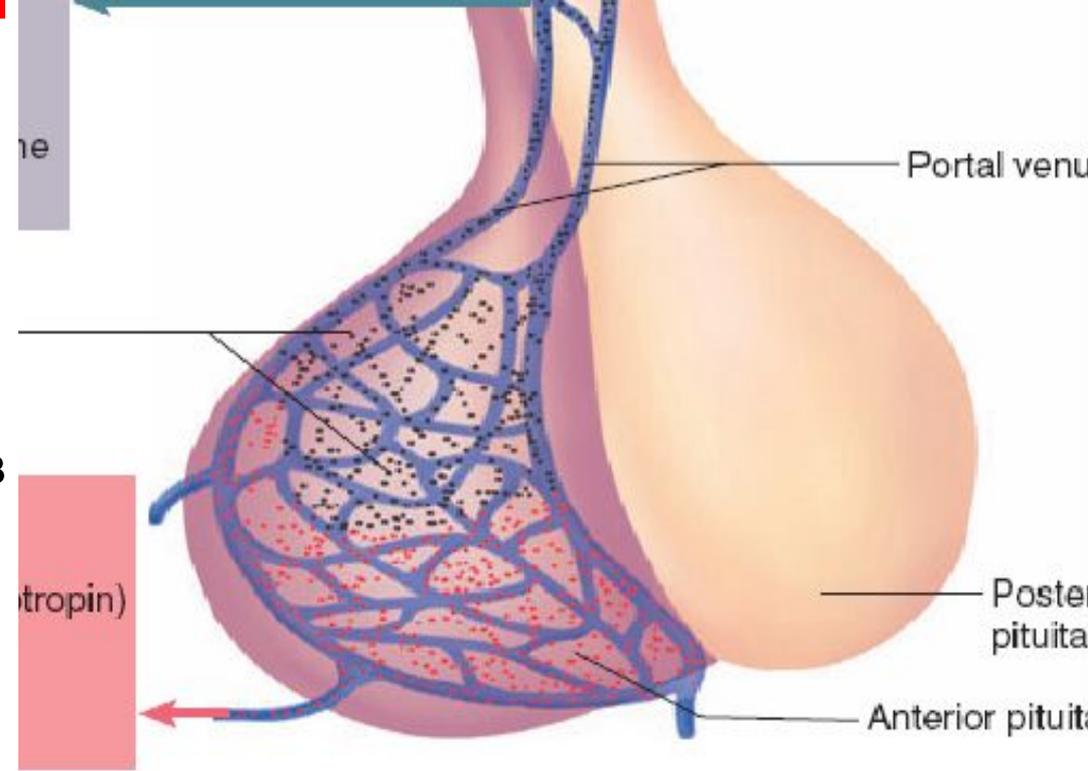
Гипоталамические нейроны:

- синтезируют секретируют гормоны, которые затем
- транспортируются по ножке мозга и накапливаются в нейрогипофизе



**Аденогипофиз (передняя
доля) связан с
гипоталамусом
портальной системой
сосудов:**

1. Первичная сеть капилляров захватывает гормоны гипоталамуса,
2. Вены доставляют эти гормоны к передней доле аденогипофиза,
3. Гормоны покидают портальную систему во второй капиллярной сети в аденогипофизе.



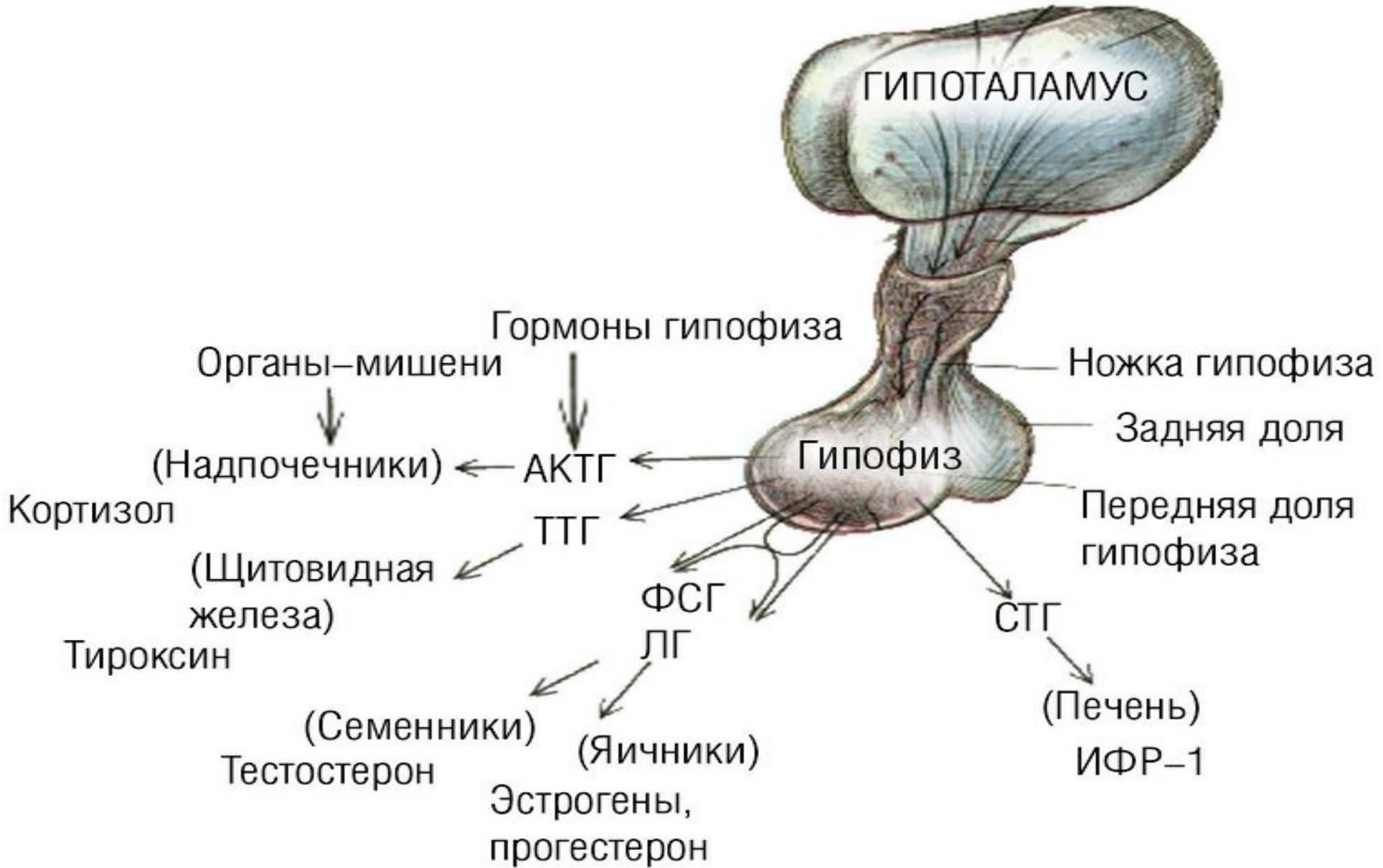
Гормоны гипофиза

Передняя доля синтезирует и секретирует 6 гормонов :

- 1) Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ),
- 2) Лютеинизирующий гормон (ЛГ),
- 3) Тиреотропный (тиреостимулирующий) гормон (ТТГ),
- 4) Адrenокортикотропный гормон (АКТГ),
- 5) Соматотропный гормон, гормон роста (СТГ), и
- 6) Пролактин (ПРЛ).

Тропные гормоны – стимулируют эндокринные клетки периферических желез к выделению их собственных гормонов.

ФСГ и ЛГ – гонадотропные гормоны (ГТГ).

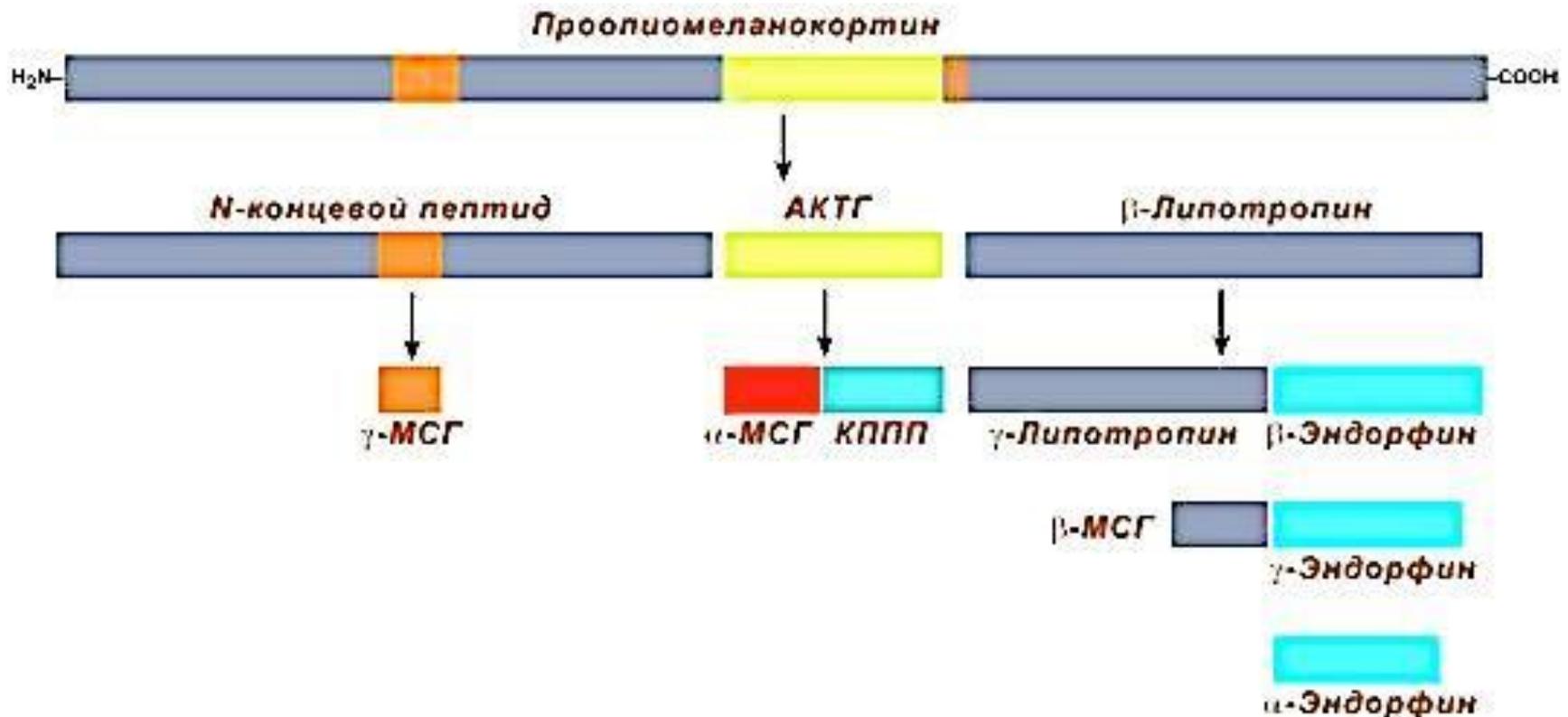


Гормоны гипофиза

Гормон	Орган-мишень	эффекты
Передний гипофиз		
ФСГ: фолликулостимулирующий	яичники, яички секреция эстрогенов	ж.: рост фолликулов, м.: продукция спермы
ЛГ: лютеинизирующий	яичники, яички развитие желтого тела	ж.: овуляция, м.: секреция тестостерона
ТСГ (ТТГ): тиреостимулирующий	щитовидная железа секреция Т3 и Т4	рост железы, синтез и
АКТГ: адrenoкортикотропный	кора надпочечников кортикостероидов	рост коры, синтез и секреция
ПРЛ: пролактин яички	молочные железы, м.: рост чувствительности к ЛГ и секреция тестостерона	ж.: синтез молока
СТГ: гормон роста (соматотропин)	печень рост тканей	секреция соматомединов,
Задний гипофиз		
АДГ: антидиуретический	почки	задержка воды
ОТ: окситоцин	матка, молочные ж.	ж.: схватки в родах, выделение молока; м.: возможно, эякуляция, транспорт спермы, сексуальное возбуждение

Промежуточная доля гипофиза отсутствует у взрослого, но есть у плода

Клетки аденогипофиза, имеющие происхождение из промежуточной доли, продуцируют большой полипептид (121 аминокислота) – **проопиомеланокортин (ПРОМК)**



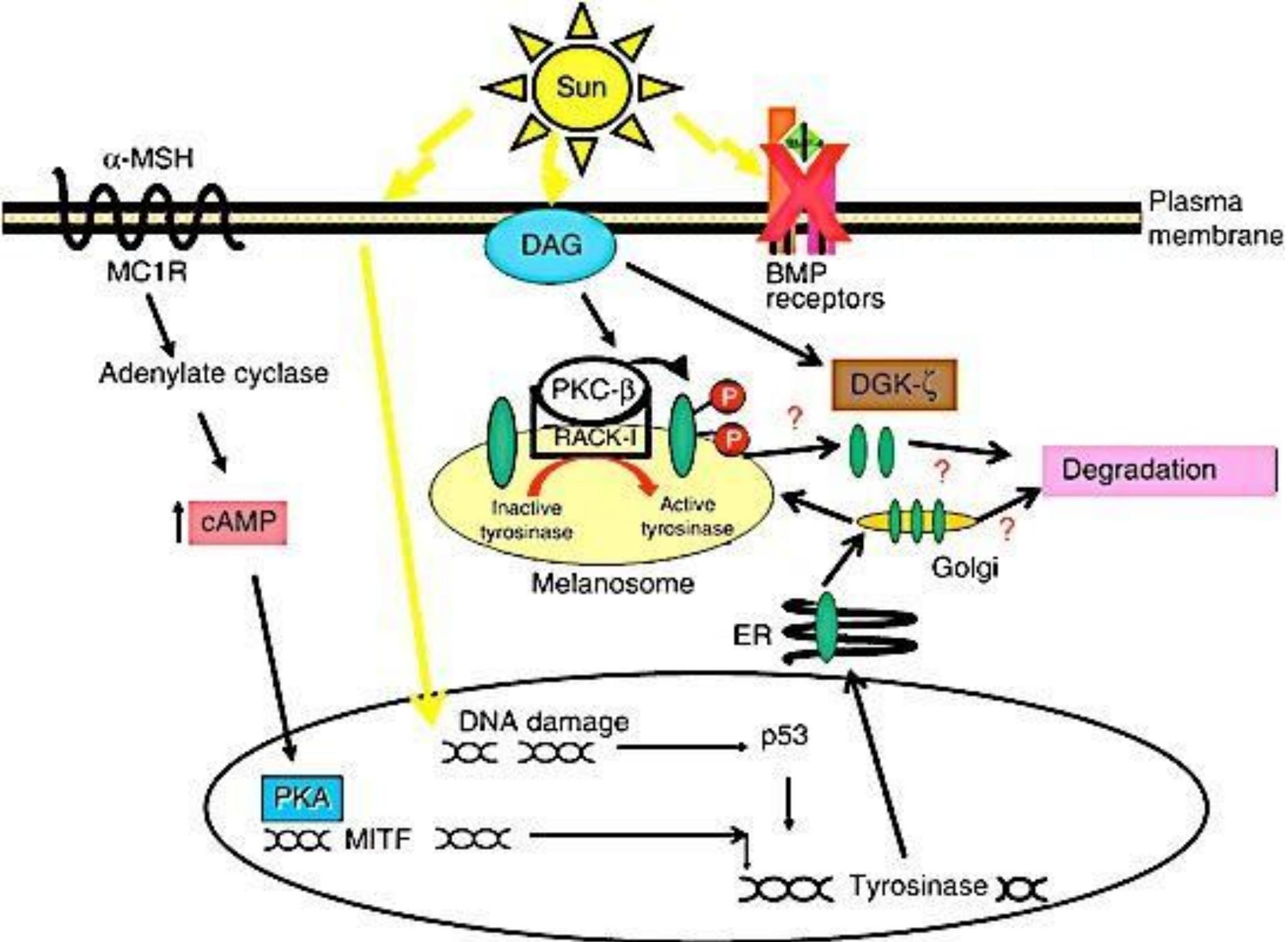
Проопиомеланокортин

- предшественник АКТГ,
- в кровь секретируются β -липопротеин, АКТГ, N-пептид, β -эндорфин и γ -липопротеин
 - β -липопротеин содержит
 - γ -липопротеин (содержит β -МСГ)
 - и β -эндорфин (содержит метэнкефалин)
- АКТГ* может распадаться на
 - альфа-меланоцитстимулирующий гормон (МСГ)
 - α -МСГ и β -МСГ отвечают за распределение пигментных гранул у многих видов рыб, рептилий и амфибий, вызывая потемнение кожи
 - кортикотропин-подобный промежуточный пептид (КППП)

*У человека нет промежуточной доли, поэтому образование рассматриваемых гормонов из АКТГ в гипофизе спорно, кроме как у плода и во время беременности

Меланоцистимулирующий гормон – группа пептидов

1. Синтез у человека в передней доле гипофиза
2. Рецепторы – G протеинсвязанные, мембранные
3. Механизм действия – аденилатциклазный, цАМФ, протеинкиназа А
4. Эффекты клеток-мишеней –
 - Регуляция секреции кортикостероидов
 - Участие в регуляции липидного обмена
 - пигментация
 - меланоцитов кожи,
 - пигментного эпителия сетчатки глаза
4. Гиперфункция – усиленная пигментация при первичной недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона)



Эффекты гормонов аденогипофиза

Пролактин (ПРЛ) –лактотропный гормон, лактогенный гормон, маммотропин

- относится к семейству пролактинподобных белков
 - пролактин, соматотропин, плацентарный лактоген,
- секретируется лактотропами (маммотропами), увеличивающимися в числе и размерах при беременности,
- основной орган-мишень - молочные железы, но рецепторы есть во всех тканях (?)

функции

- секреция молозива, его созревание
- стимулирует рост и развитие молочных желез и увеличение числа долек и протоков в них,
- уровень растет во время беременности,
- после родов
 - стимулирует синтез молока в молочных железах,
 - предотвращает наступление новой беременности

Рецепторы пролактина

- в молочных железах, сердце, легких, тимусе, печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, коже, матке, надпочечниках, яичниках, яичках, скелетных мышцах, и в некоторых отделах ЦНС,
- трансмембранный рецептор – активация Янус-киназы

Регуляция секреции пролактина

- биоритмы: макс. в стадии «быстрого сна» или рано утром.
- повышение уровня стимулирует физ. нагрузка, приём пищи, половой акт,
- пролактинингибирующий фактор (ПИФ) – дофамин,
- пролактин-релизинг-гормоны (ПРГ)
 - тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ), ангиотензин II,
 - вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП).
- эстрогены - стимулируют секрецию пролактина, рост клеток, выделяющих пролактин

Функции пролактина

- тормозит наступление овуляционного цикла, ↓ ФСГ и гонадотропного-рилизинг фактора
 - тормозит наступление новой беременности,
- участвует в формировании сурфактанта эмбриона на последней стадии беременности,
- обеспечивает иммунную толерантность эмбриона во время беременности,
- участвует в обеспечении оргазма после полового акта,
- иммуностимулирующий эффект,
- стимуляция разрастания первичных олигодендроцитов
 - формирования миелина
- слабое анальгезирующее действие

Патология по типу гипер- (галакторея) и гипофункции (с-м Шихана, переносенная беременность)

Эффекты гормонов аденогипофиза

Гормон роста (СТГ) – соматотропин -

- секретируется соматотропами,
- короткоживущий г.: время полураспада 6-20 минут,
 - инсулино-подобный фактор роста IGFs – около 20 часов.
- рецепторы – мембранные с тирозинкиназной активностью
 - на многих клетках

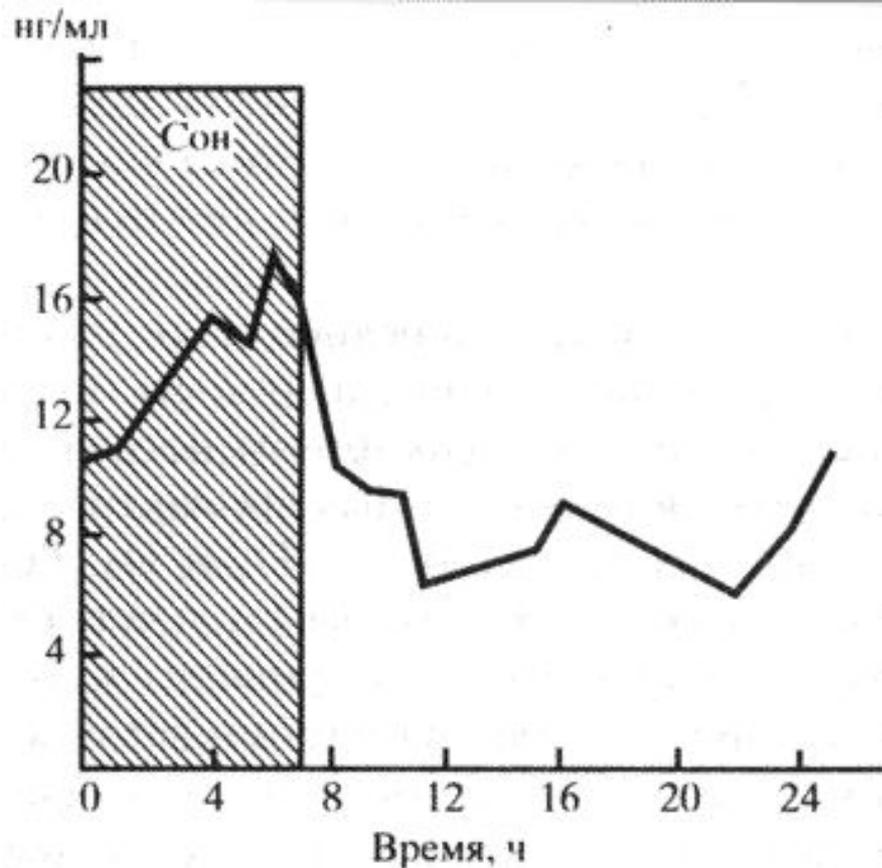
функции СТГ

- стимулирует митозы и клеточную дифференциацию,
 - широкие ростовые эффекты в разных тканях (особенно в хрящевой, костной, мышечной и жировой),
- индуцирует в печени и других тканях продукцию ростовых факторов:
 - инсулино-подобных факторов роста (**IGF-I и II**), или соматомединов,
- эффекты особенно важны у плода.

СТГ (продолжение)

Эффекты гормона:

- **Белковый синтез** – анаболический эффект
- **Обмен липидов**
 - стимулирует катаболизм жиров в адипоцитах и выделение СЖК и глицерола в кровь,
 - **протеин-сохраняющий эффект** – выделение СЖК и глицерола как источников энергии, что освобождает клетки от использования в этих целях протеинов.
- **Обмен углеводов:** контринсулярный гормон
 - накопление углеводов, в том числе гликогена.
- **Электролитный баланс:**
 - задержка Na, K, и Cl почками,
 - ↑ всасывания Ca⁺⁺ в тонком кишечнике,
 - повышение доступности электролитов растущим тканям.



Возрастные изменения секреции СТГ

- наибольшая концентрация в плазме крови — 4-6 месяцев внутриутробного развития,
- базовый уровень гормона роста макс. в раннем детстве,
- амплитуда пиков секреции макс. у подростков в период интенсивного линейного роста и полового созревания,
- секреция постепенно понижается с возрастом
- минимальна у пожилых и стариков, у которых снижается как базовый уровень,

Секреция гормона роста

- периодическая с пиками в течение суток (каждые 3-5 часов)
- наиболее высокий и предсказуемый пик — ночью.

Стимулируют секрецию СТГ:

- соматолиберин
- физические нагрузки
- потребление большого количества белков с пищей
- увеличение андрогенов в пубертатный период
- гипогликемия

Подавляют секрецию СТГ:

- соматостатин
- высокая концентрация СТГ и инсулиноподобного фактора роста
- гипергликемия
- высокое содержание СЖК в плазме крови
- глюкокортикоиды
- эстрадиол и другие эстрогены.

3. Нейрогипофиз (задний гипофиз)

Гормоны заднего гипофиза

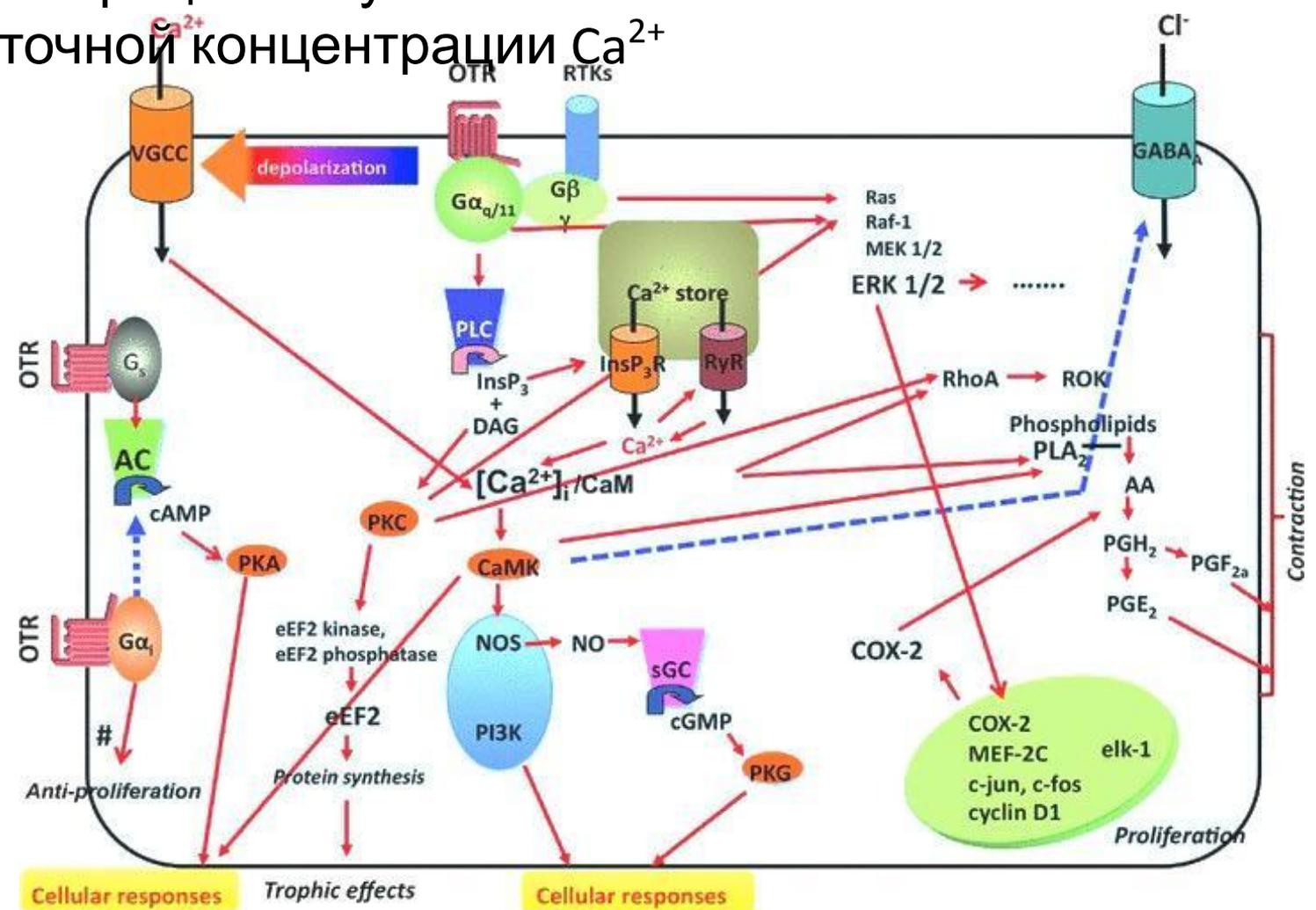
- Синтезируются в ядрах гипоталамуса
 - в супраоптическом преимущественно АДГ,
 - в паравентрикулярном – преимущественно окситоцин
- накапливаются в мембран-связанных гранулах в аксонах – накапливаются в нейрогипофизе
- синтезируются как препрогормоны

Строение гормонов

- это нанопептиды (9 аминокислот), сходное строение, отличающееся лишь по двум аминокислотам –
 - обладают перекрывающимися эффектами.

ОКСИТОЦИН

- нанопептид, подобный АДГ
- рецепторы – G протеин связанные серпентинные мембранные рецепторы
- активация секреции запускается повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}



ОКСИТОЦИН

- нанопептид, подобный АДГ
 - эффекты на клетку через мембранные рецепторы
 - секреция у женщин зависит от фазы менструального цикла:
 - эстрогены повышают ответ матки на окситоцин, а
 - прогестерон – снижает.
 - чувствительность матки* к окситоцину повышается перед родами
 - но он не инициирует роды
 - секреция не увеличивается, пока не начнется родовая деятельность
 - растяжение влагалища и шейки матки в родах → усиление секреции окситоцина (облегчает роды)
- * назначают при слабости родовой деятельности для стимуляции

Окситоцин

- ряд ролей в репродуктивной функции:
 - в родах стимулирует сокращение гладких мышц матки,
 - у лактирующих женщин стимулирует выделение молока в ответ на раздражение сосков
 - у обоих полов важен в формировании сексуального возбуждения и развитии оргазма,
 - по-видимому, играет роль
 - в эякуляции у мужчин,
 - в продвижении спермы по половым путям женщины,
 - в формировании чувству полового удовлетворения и эмоциональной разрядки.

Окситоцин и молокообразование

- регуляция выделения окситоцина
 - нейрогормональный рефлекс
 - раздражение сенсорных рецепторов в соске и ареоле
 - сенсорные пути оканчиваются на гипоталамических нейронах
 - стимуляция этих нейронов - секреция окситоцина.
 - рефлекс может быть запущен через другие раздражители – вид или звуки рассерженного малыша – это адекватный стимул для секреции окситоцина
 - секреция может быть заблокирована болью, стрессом или страхом (испугом).

Другие эффекты

- Окситоцин стимулирует задержку натрия и антидиурез – слабый антидиуретический эффект
- возможно обладает антиноцицептивным эффектом
- антифертильный эффект
- психотропное действие
 - отношения-мать-ребенок
 - благожелательное отношение к окружающим
 - при аутизме – дефицит окситоцина

Метаболизм

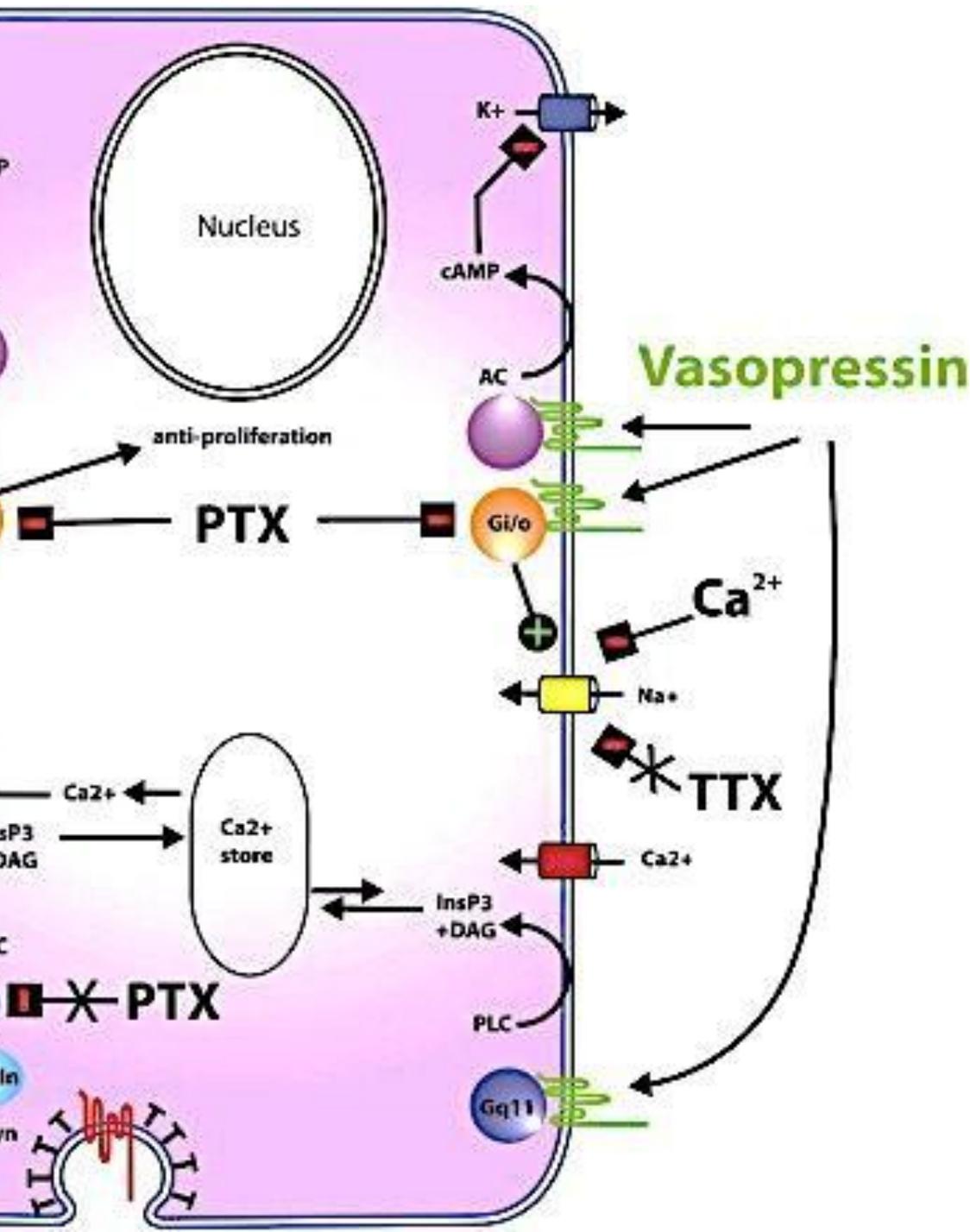
- окситоцин циркулирует в свободном состоянии
- время полураспада очень коротко – 3-5 минут
- деградация происходит преимущественно в печени и почках
- может распадаться и в других тканях, например, в молочных железах.

Антидиуретический гормон (АДГ), вазопрессин

- Гипоталамический полипептид из 9 аминокислот – синтез нейронами супраоптического ядра
- Клетки-мишени:
 - ГКК внутренних органов,
 - клетки собирательных трубочек почек
 - ЦНС
- Повышает задержку воды в почках, снижает объем мочи, предотвращает дегидратацию,
- Вазоконстрикторный эффект при высоких концентрациях (особенно в патологии).
- Работает как мозговой нейротрансмиттер – аргинин-вазопрессин (АВП).

Механизм действия АДГ

- **V1A** рецепторы – мембранные Gq протеинсвязанные
 - на гладкомышечных клетках сосудов
 - внутриклеточный сигналинг: действуют через Gq белки и цАМФ, фосфолипаза C и повышение внутриклеточного Ca^{2+}
 - опосредуют вазоконстрикторные эффекты АДГ.
- **V2** рецепторы – мембранные Gq протеинсвязанные
 - это преимущественно почечные рецепторы,
 - внутриклеточный сигналинг: действуют через Gq белок, повышение цАМФ, инозитол трифосфат (ИФ3) и диацилглицерол (ДАГ)
 - ответственны за транспорт воды в почечных канальцах

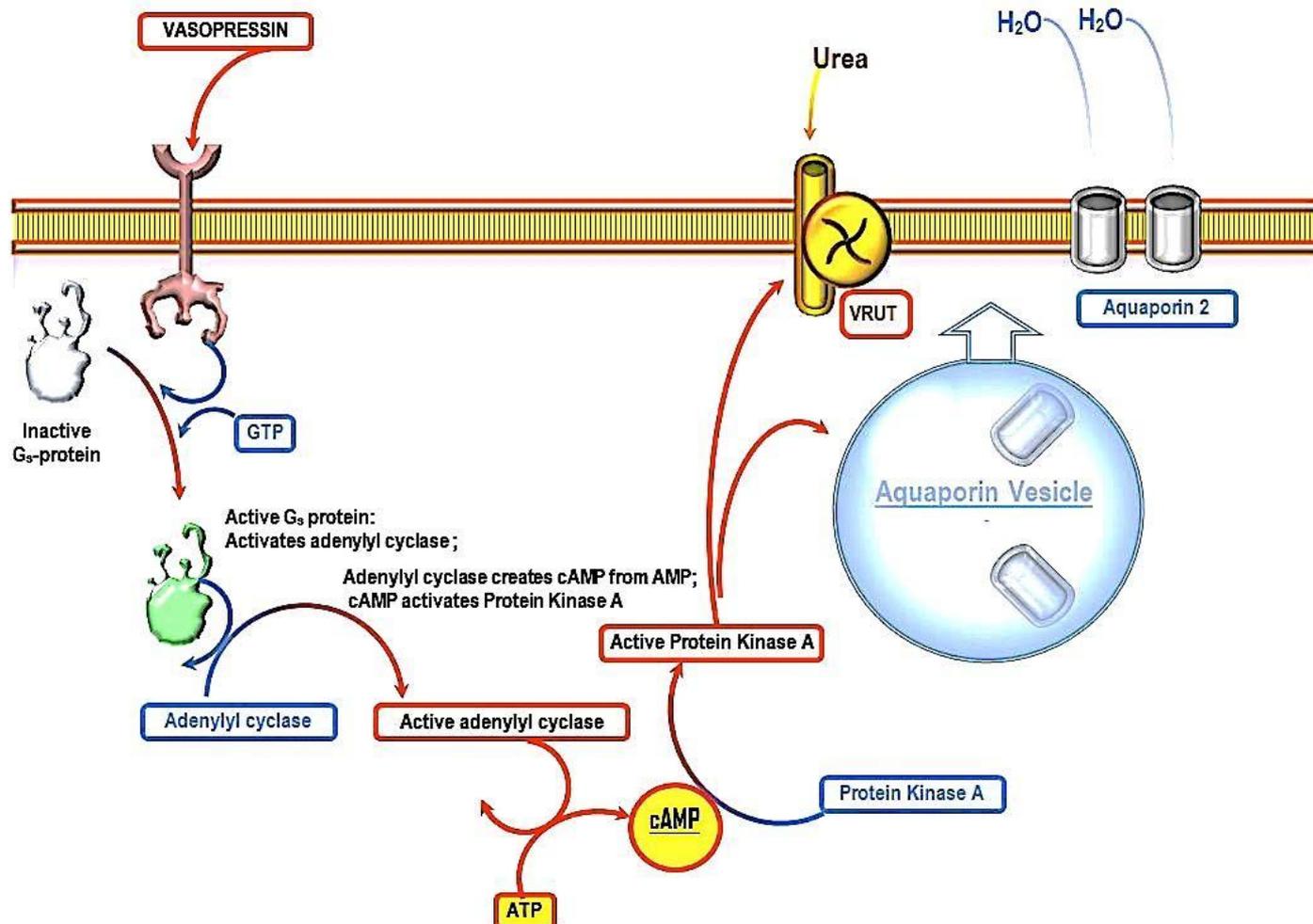


Рецепторы к вазопрессину

- 3 типа: V_{1A} , V_{1B} , and V_2
- Все G протеинсвязанные мембранные
- V_{1A} и V_{1B} действуют через ИФЗ повышая внутриклеточную концентрацию Ca^{2+}
- V_2 - действуют также через G_s – повышают уровень цАМФ

Эффекты АДГ

- через V_2 – задержка воды почками
 - повышение проницаемости собирающих трубочек почек
 - активация водных каналов – преимущественно аквапорина 2



Антидиуретический гормон. Эффекты.

1. Почечные эффекты

- повышение реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона,
- повышает уровень реабсорбции хлорида натрия и в толстом отделе восходящей петли Генле.
- сокращение мезангиальных клеток - снижение уровня гломерулярной фильтрации - снижение образования мочи.
- угнетает выделение ренина.

2. Сердечно-сосудистые эффекты

- Высокие концентрации АДГ стимулируют артериолярную вазоконстрикцию.

3. Влияние на адreno-гипофизарную ось

- стимулирует секрецию АКТГ прямо и опосредованно (повышение кортикотропной чувствительности к КРГ),
- гипофизарно-надпочечниковая активация во время стресса.

4. Возможно влияет на поведение, обучение и память

- Регуляция агрессивного поведения
- Отцовский инстинкт

Регуляция секреции

- Повышение осмолярности плазмы – центральные осморорецепторы (изменение на 1% осмолярности)
- Снижение ОЦК (напр., при геморрагии) – гиповолемия – волюморорецепторы грудных вен и предсердий (изменения на 10-15%)
- Стимуляция секреции
 - состояния стресса и шок, сопровождающиеся при травмах, кровопотерей, болью
 - психозы

Гиперпродукция АДГ

- Синдром неадекватной продукции – гипонатриемия, гиперосмолярная моча, симптомы водной интоксикации

Гипопродукция АДГ

- Несахарный диабет – полиурия со слабokonцентрированной мочой

4. Регуляция секреции гипофиза

Передняя доля регулируется **рилизинг-факторами гипоталамуса**.

Эти факторы могут стимулироваться различными факторами:

- **холод** – секреция тиролиберина, косвенно усиливающего образование тепла в организме;
- **стресс** – триггер секреции АКТГ, косвенно мобилизующего ресурсы для репарации тканей;
- **беременность** индуцирует продукцию пролактина, готовящего организм к лактации;
- **высокобелковая пища** индуцирует выброс СТГ, облегчающего использование аминокислот.

Задняя доля гипофиза регулируется

- **Нейроэндокринными рефлексами** – выделение окситоцина* в ответ на сигналы из нервной системы:

сосание младенцем груди матери стимулирует нервные окончания соска



сенсорные сигналы поступают в спинной мозг, ствол и гипоталамус, оттуда к заднему гипофизу

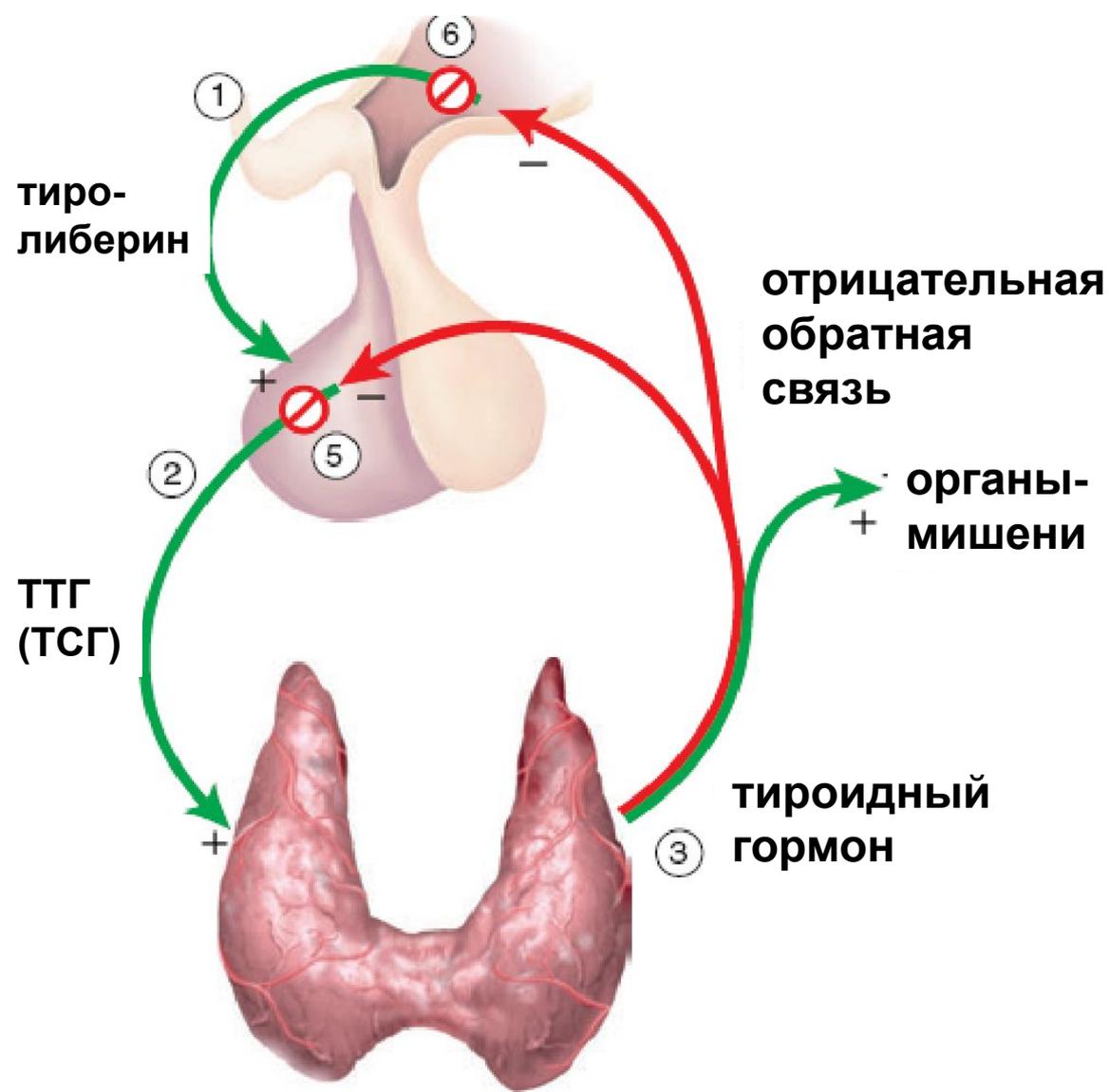


выделение окситоцина и выброс молока

*Плач ребенка – может стимулировать рефлекс выделения молока,

Секреция АДГ также регулируется **нейроэндокринными рефлексами**:

- **дегидратация** – повышение осмоляльности плазмы - детекция осморецепторами гипоталамуса - выделение АДГ - задержка воды почками,
- **повышение давления**, стимулирует рецепторы растяжения в сердце и кровеносных сосудах – угнетение выделения АДГ – повышение выделения мочи – нормализация ОЦК и АД,
- Снижение АД или ОЦК – активация волюморецепторов грудных вен или предсердий – стимуляция секреции АДГ - задержка мочеобразования и вазоспазм – сохранение ОЦК и повышение давления



Отрицательная обратная связь в системе гипоталамус-гипофиз-периферическая железа