

# Эндокринная система - химический сигналинг (в плену гормонов)

Гормоны предупреждают острые изменения гомеостаза и управляют долговременными процессами

Лекция проф. Н. П. Ерофеева

**Химические сигналы эндокринной системы управляют функциями клеток, тканей, органов, систем органов и тела в целом**

**Вместе с другими системами:**

- ▣ Нервной**
- ▣ Иммунной**
- ▣ Аутокоидной**

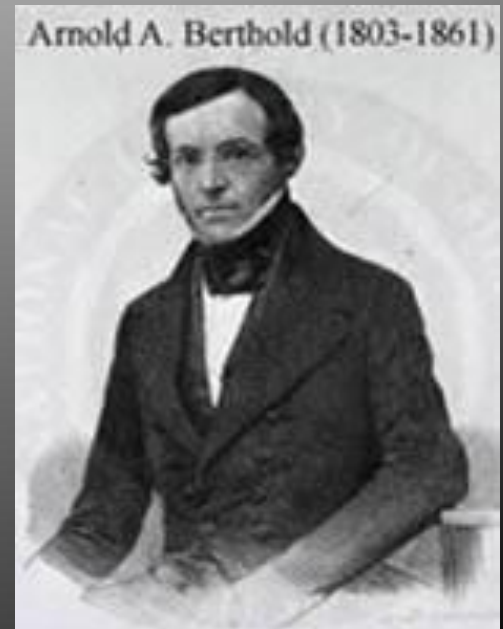
История:

Арнольд Бертольд (пересадка семенников, **1849**)

Клод Бернар (внутренняя секреция, **1885**)

Шарль-Эдуард Броун-Секар (элексир «молодости», **1889**)

Эрнест Старлинг (термины: гормон, эндокрины, **1905**)



Эндокринные железы

Диффузная эндокринная система

Аденогипофиз

ЦНС (гипоталамус, эпифиз и др.)

Щитовидная железа, паращитовидная железа

Система С-клеток щитовидной железы

Кора надпочечников, мозговое вещество надпочечников

Тимус и иммунные клетки

Эпителий легких

Предсердие

Поджелудочная железа (островковый аппарат)

Почка

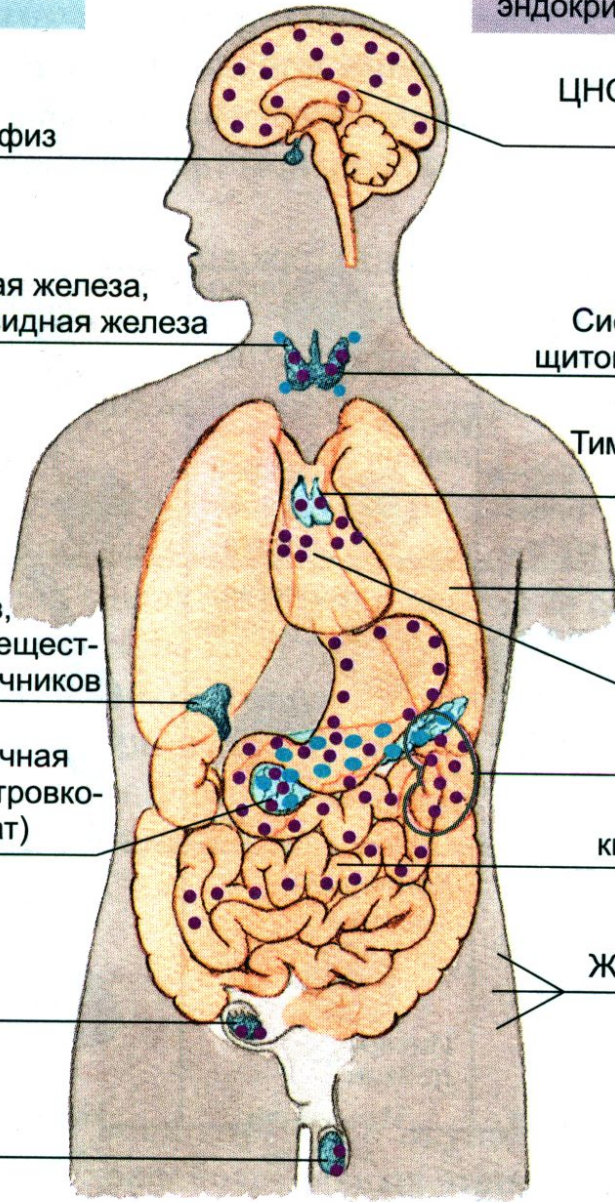
Желудочно-кишечный тракт

Яичник

Жировые клетки

Яичко

# Эволюция представлений об эндокринной системе



## Эндокринная система:

- Эндокринные железы

- Эндокринные клетки

Мишени (для гормонов: клетки,  
ткани, органы)

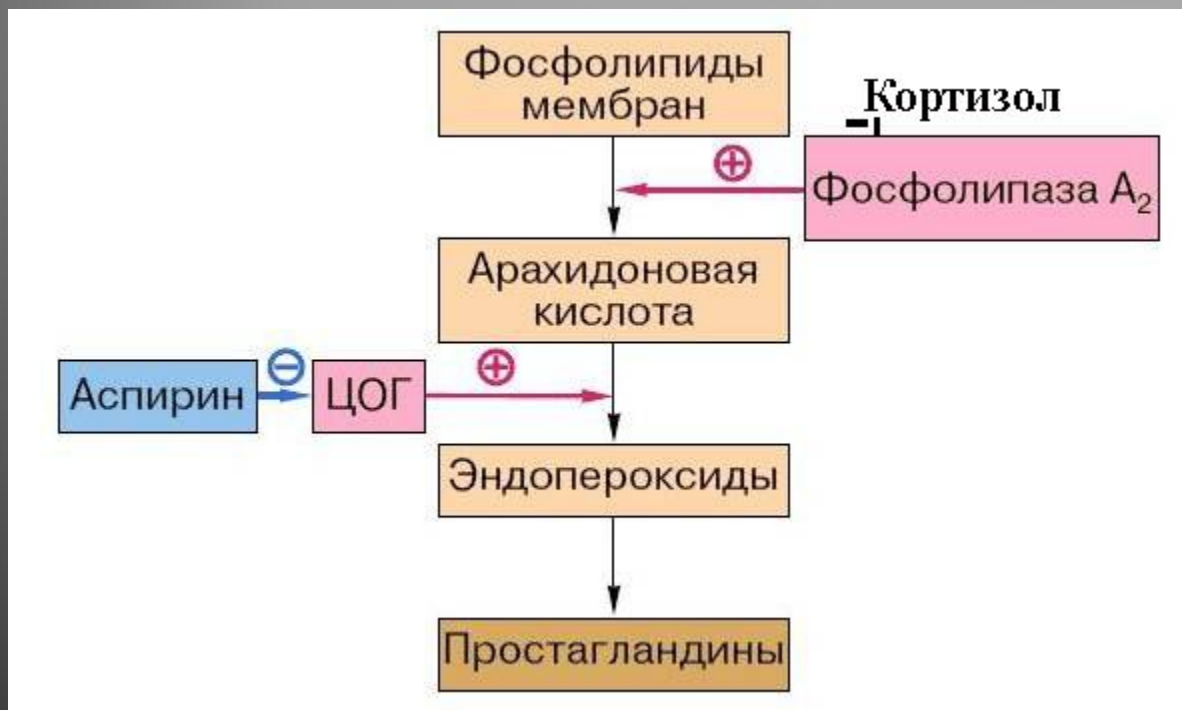
# Классификация гормонов

- Пептиды и белки
- Стероидные гормоны
- Смешанная группа гормонов (производные аминокислот – иодированные тиронины щитовидной железы, производные жирных кислот – эйкозаноиды, газы – оксид азота)

# Стимулы для эндокринной клетки ■

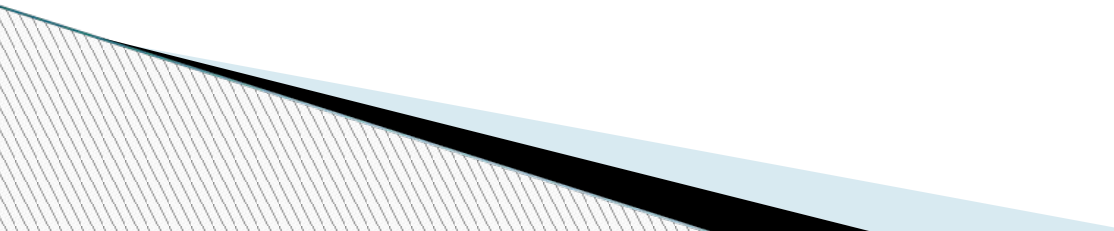


# Гормоны (кортизол) управляют синтезом простагландинов (аутокоидная система)

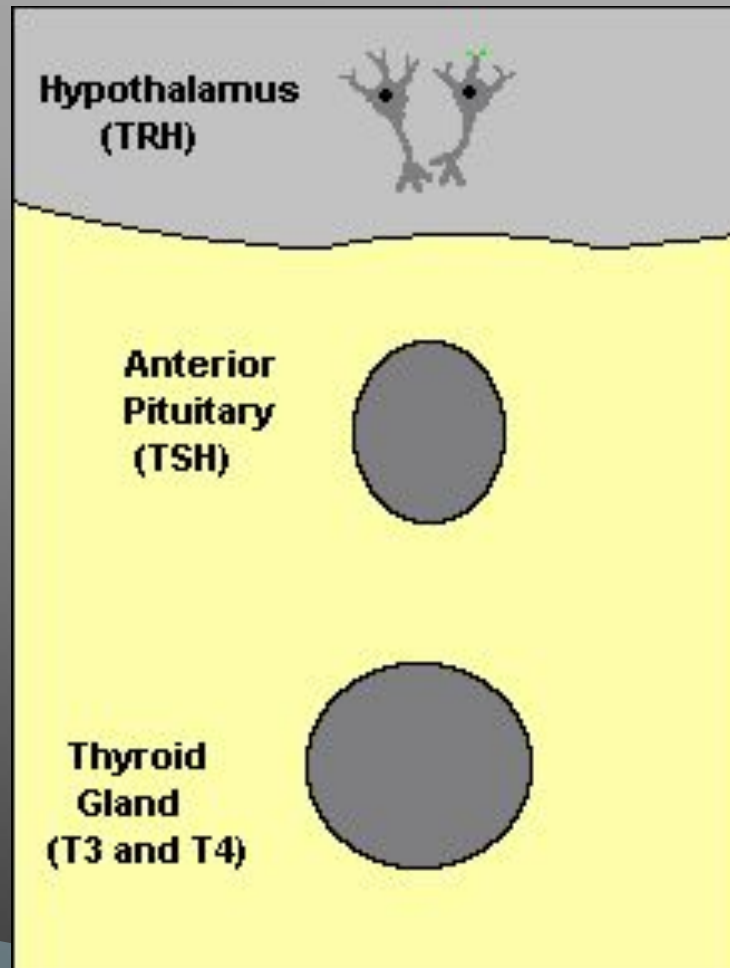




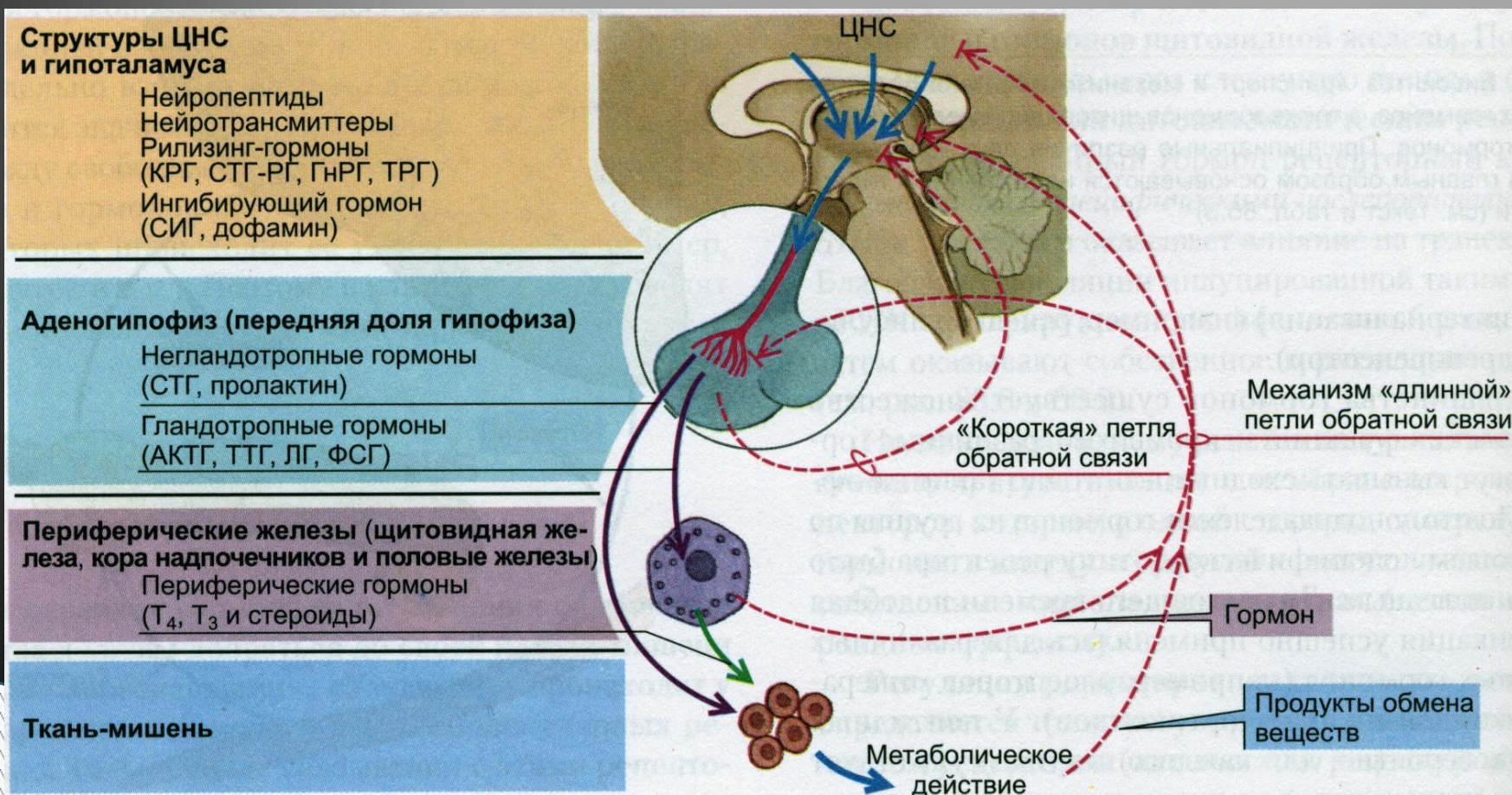
# Концентрация гормонов в плазме крови определяется следующими факторами:

- Скоростью продукции гормонов
  - Скоростью доставки к органам-мишеням
  - Скоростью деградации и элиминации гормонов
- 

# Вертикальная эндокринная ось с обратной связью контролирует продукцию гормонов в железе

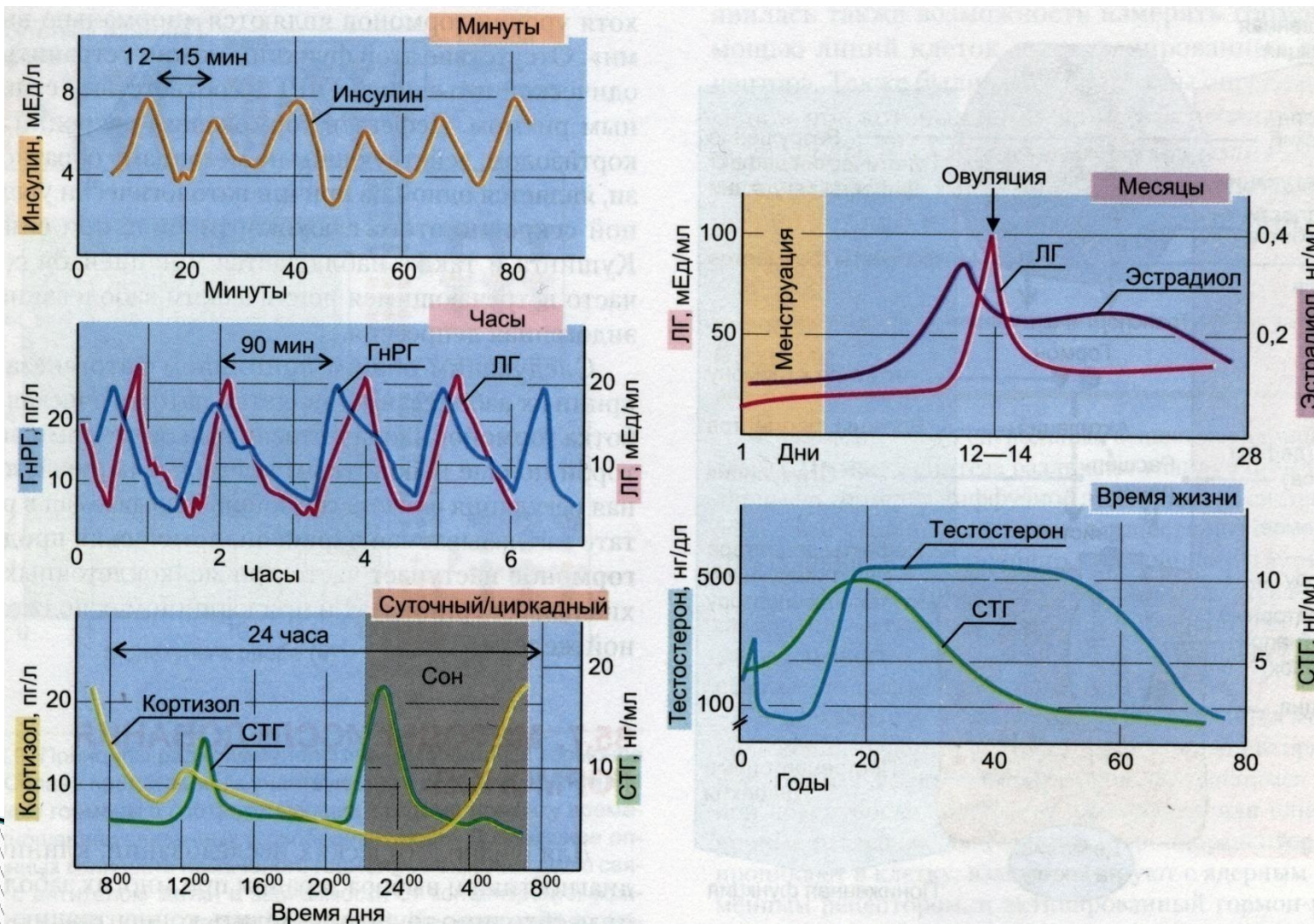


# Примеры обратных вертикальных регуляторных связей в системе гипоталамус-гипофиз-эндокринные клетки желез



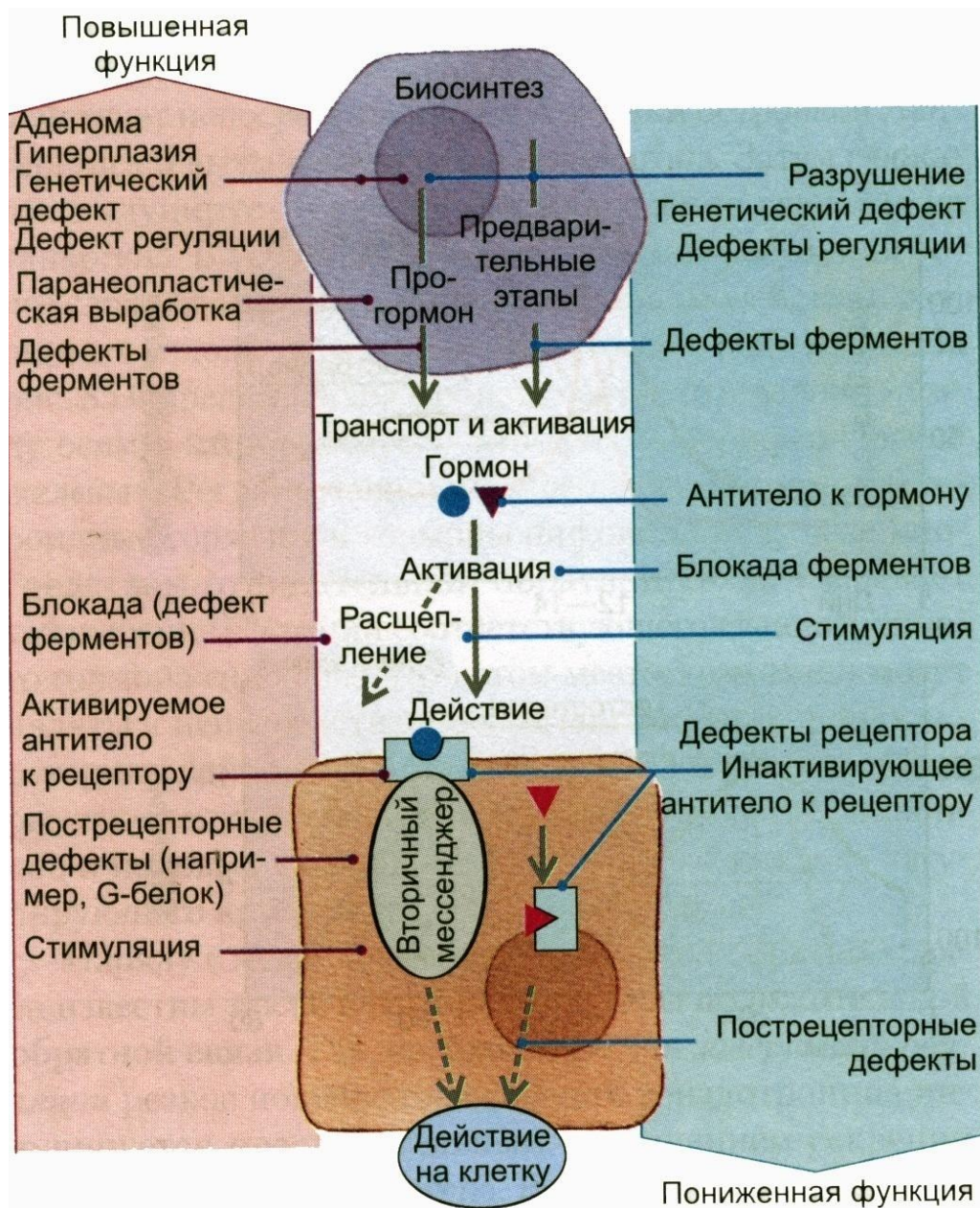


# Ритмы выхода гормонов в кровь

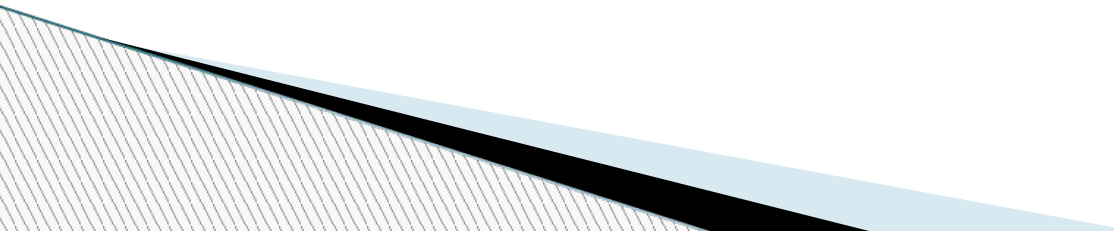




# Нарушения синтеза гормонов

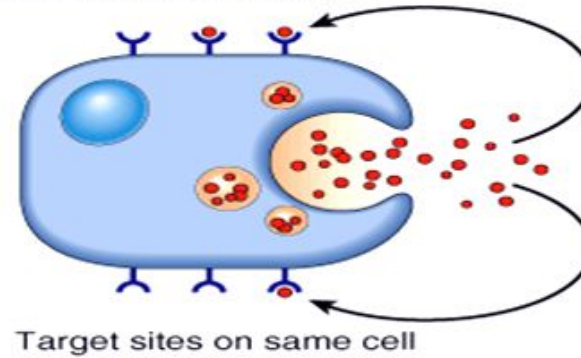


# Пути передачи химических сигналов – химический сигналинг

- Аутокринный путь
  - Паракринный путь
  - Юкстакринный путь
  - Эндокринный путь
  - Через синапс
- 

# Пути химического сигналинга

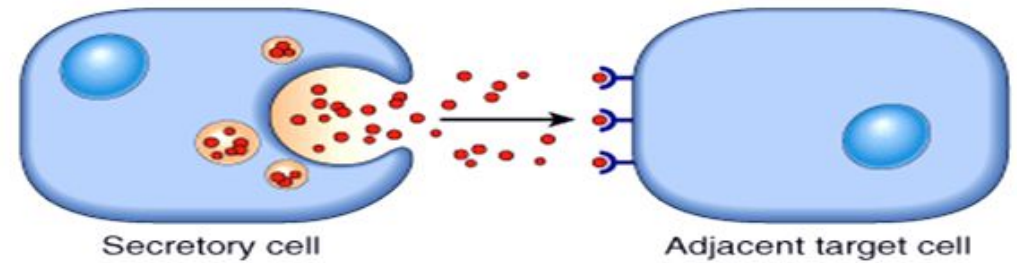
AUTOCRINE SIGNALING



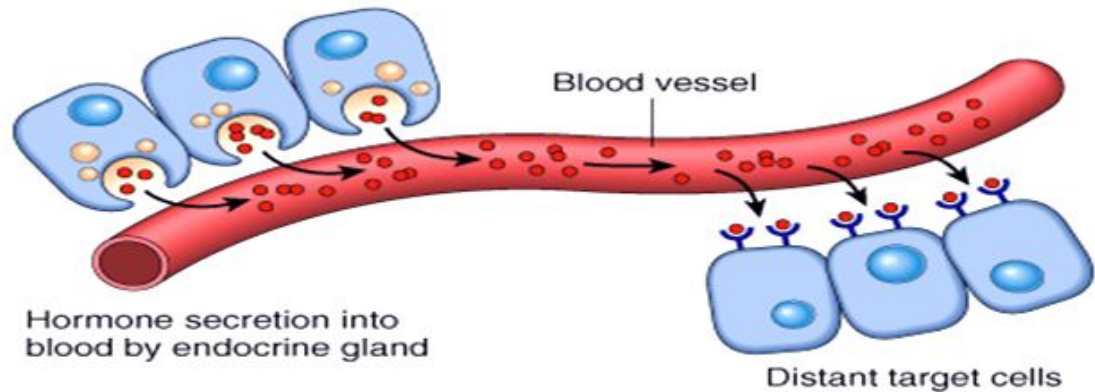
● Extracellular signal

Y Receptor

PARACRINE SIGNALING



ENDOCRINE SIGNALING

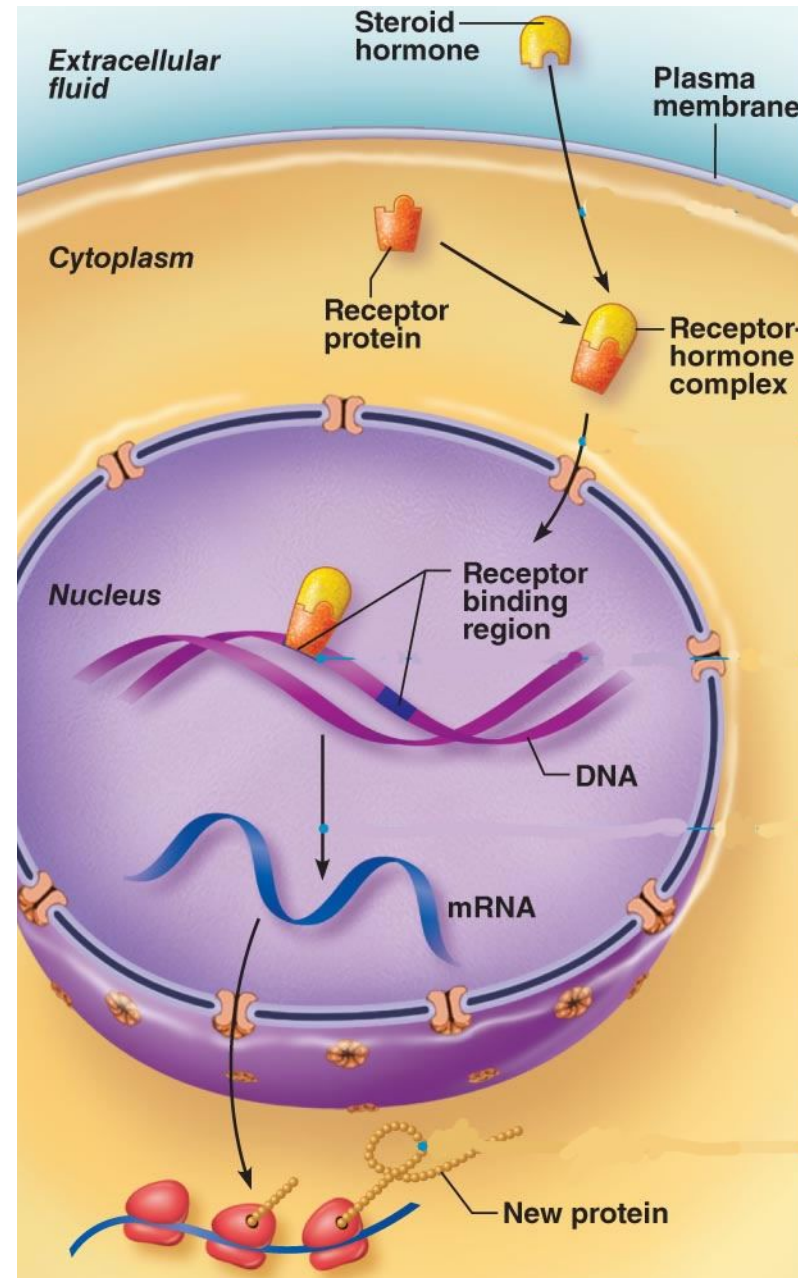
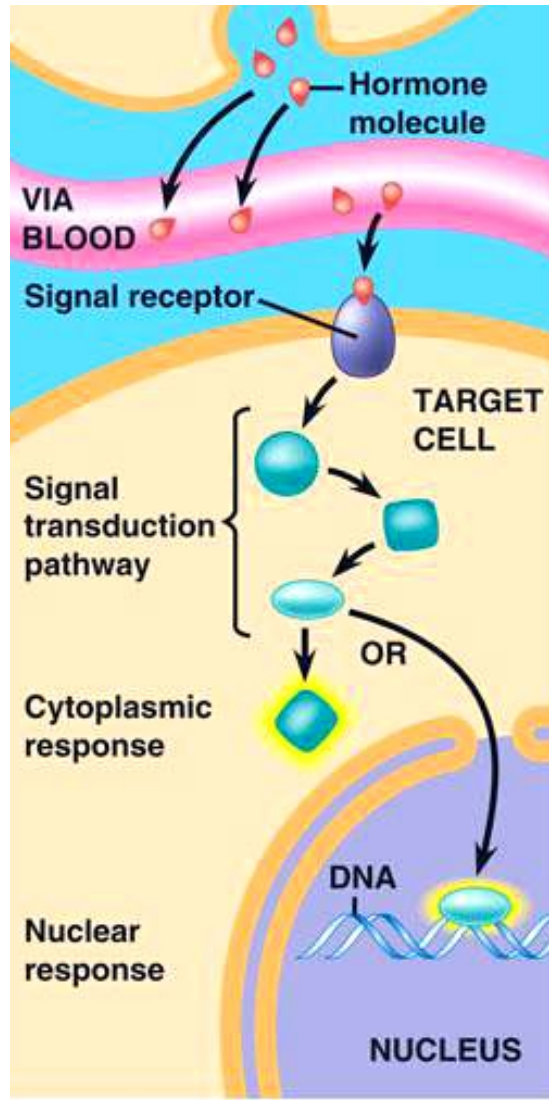




## Два механизма действия гормонов:

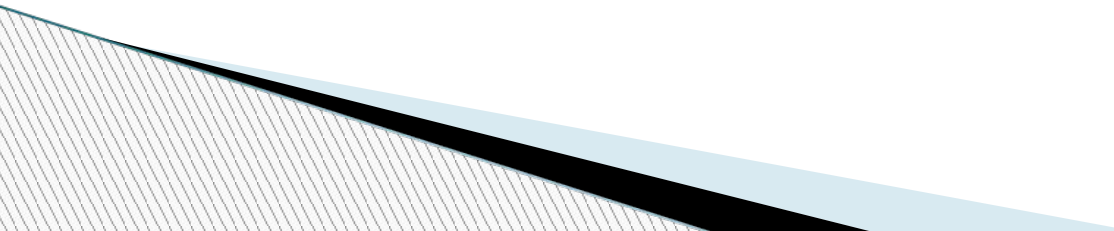
– через рецептор на мембране клетки-мишени

– через рецептор внутри клетки-мишени



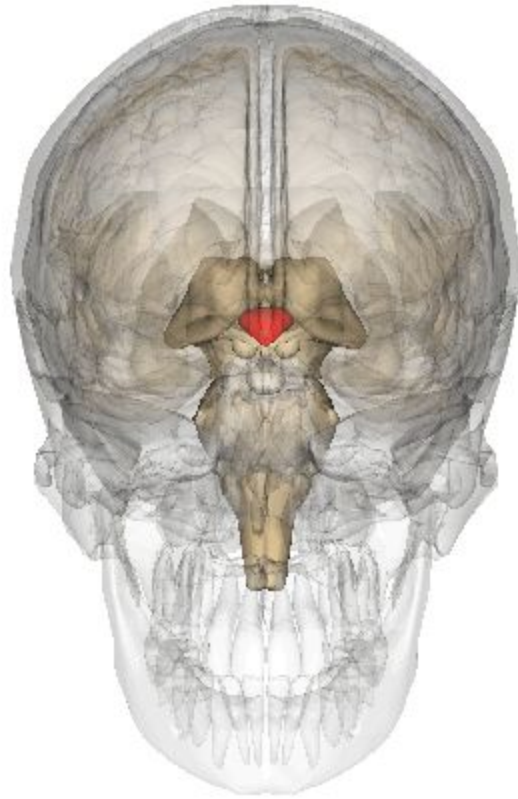


# Виды действия гормонов

- Метаболическое
  - Синергизм
  - Антагонизм
  - Пермиссивное
- 

# Гипоталамус – дирижер эндокринной системы – центральная «фигура» нейроэндокринной сигнализации





Гипоталамус - орган ЦНС, но нейроны его производят гормоны, которые влияют на ЦНС и гипофиз. Гипофиз - это эндокринный орган.

*Вот почему гипоталамус является интегратором внутренней среды*

- ▣ **(Помните! – дирижер) нервной, гормональной и иммунной систем и управляет жизненно-важными функциями внутренней среды**

# Гипоталамус управляет буквально выживанием человека

## Интеграция и контроль:

Гомеостаза и поведенческих реакций

Реакций внутренних органов на изменения внешней среды

Роста и развития (клеток, тканей, органов)

Репродукции

## Гипоталамус действует через:

Эндокринную систему

Автономную нервную систему

Лимбическую систему (мотивации)

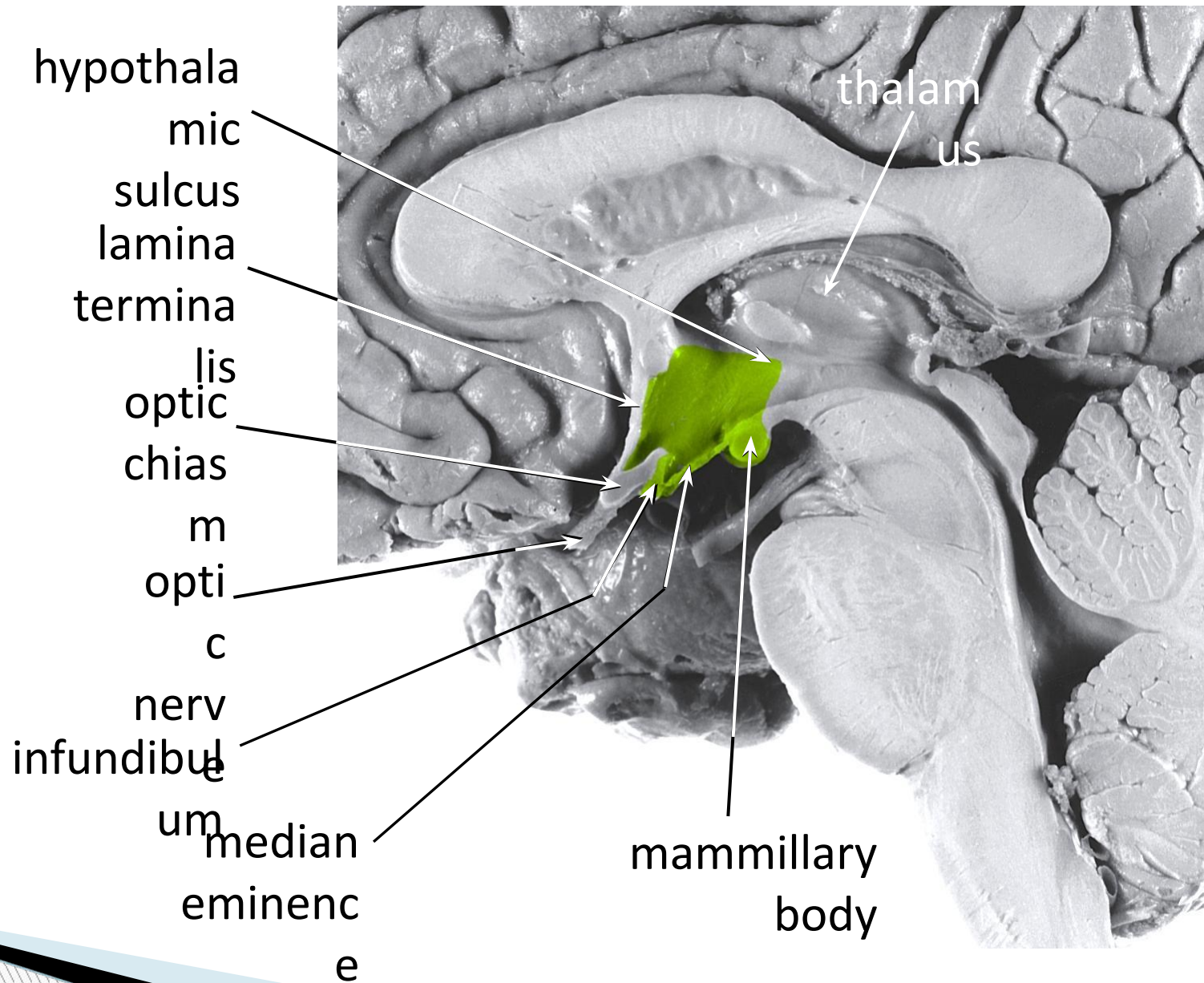
Соматическую нервную систему

Ретикулярную формацию

- ▣ Особую роль приобретает гипоталамус как интегратор в стрессовых ситуациях (эмоциональные нагрузки, болезнь).
- ▣ Происходит выброс большого количества адаптационных гормонов: состояние «отсутствия функций мозга»



# Локализация и границы гипоталамуса



## Напомню топографию гипоталамуса и гипофиза

- Гипоталамус – часть промежуточного мозга, образует стенки III желудочка, содержит около 40 ядер, которые состоят из различных по своему строению нейронов. Стенки гипоталамуса к основанию переходят в воронку, которая заканчивается гипофизом.
- Гипофиз расположен также на вентральной поверхности головного мозга в основании черепа на дне турецкого седла клиновидной кости. Имеет овальную форму размером  $1 \cdot 1,3 \cdot 0,6$  см и весом около 1 г. У человека различают переднюю (аденогипофиз) долю и заднюю (нейрогипофиз).

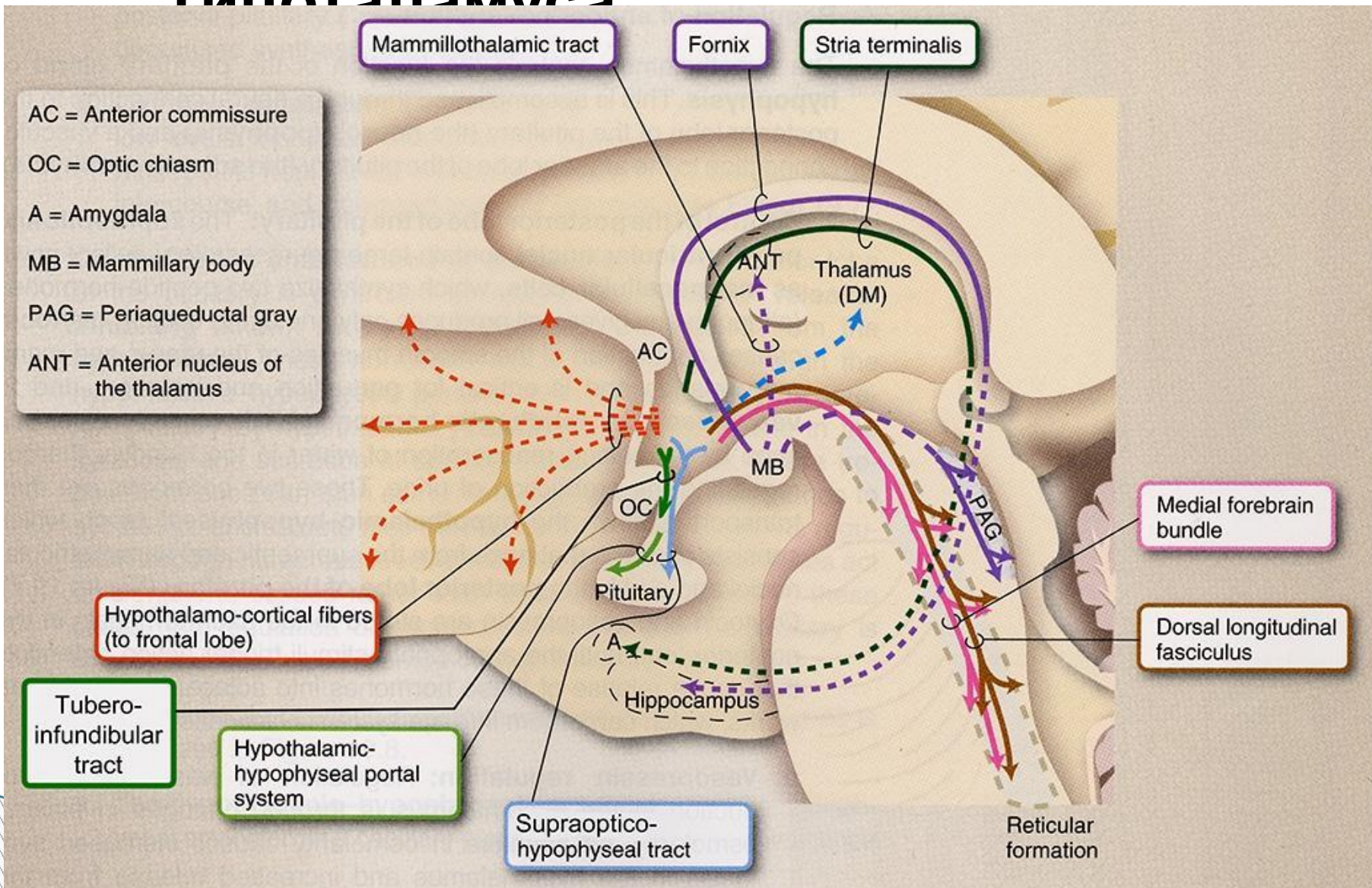
Гипоталамус и гипофиз - два разных органа:

- Связаны единой функцией
- Образуют гипоталамо-гипофизарную ось



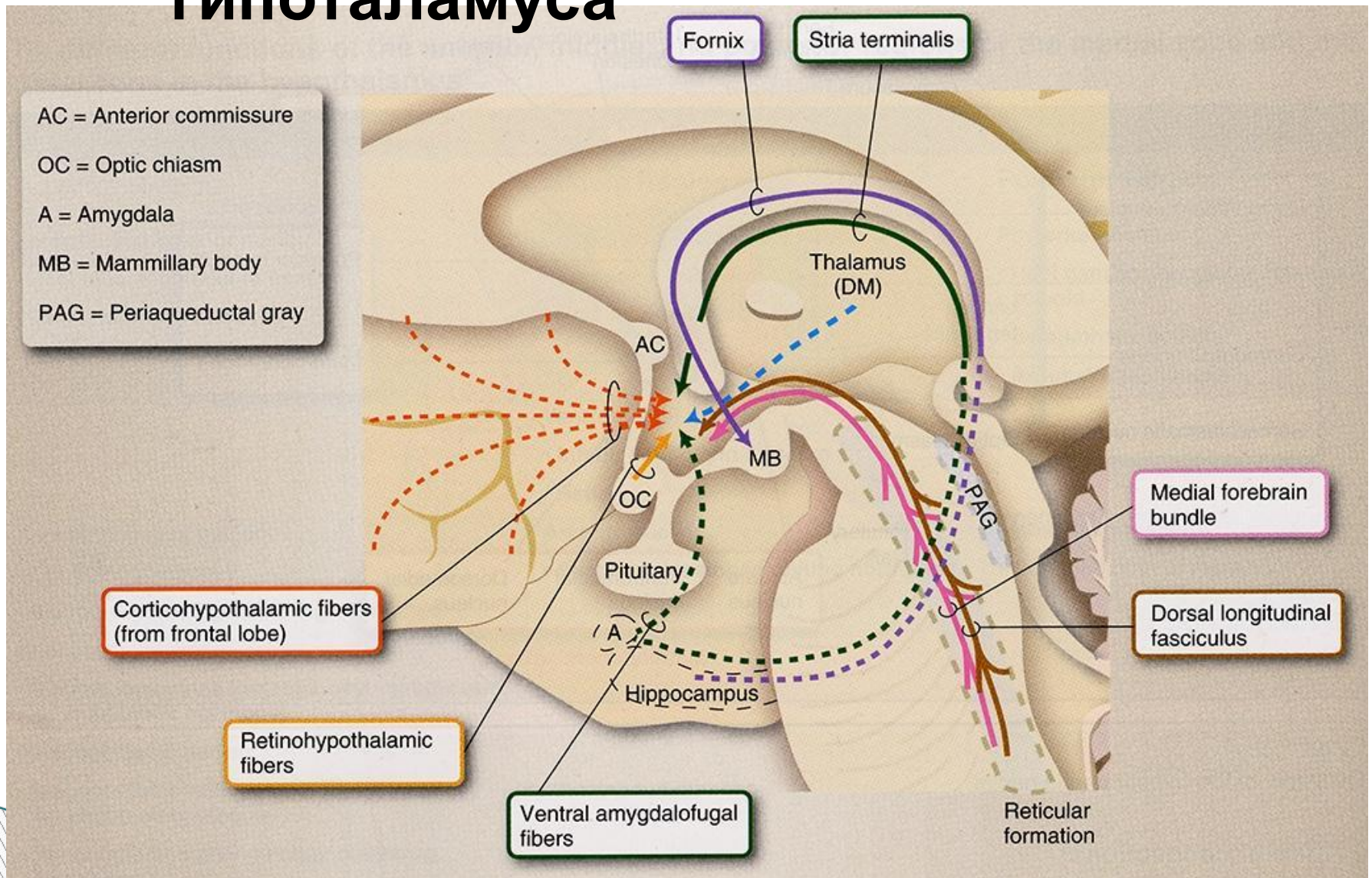
# Эфферентные связи

## ГИПОТАЛАМУС

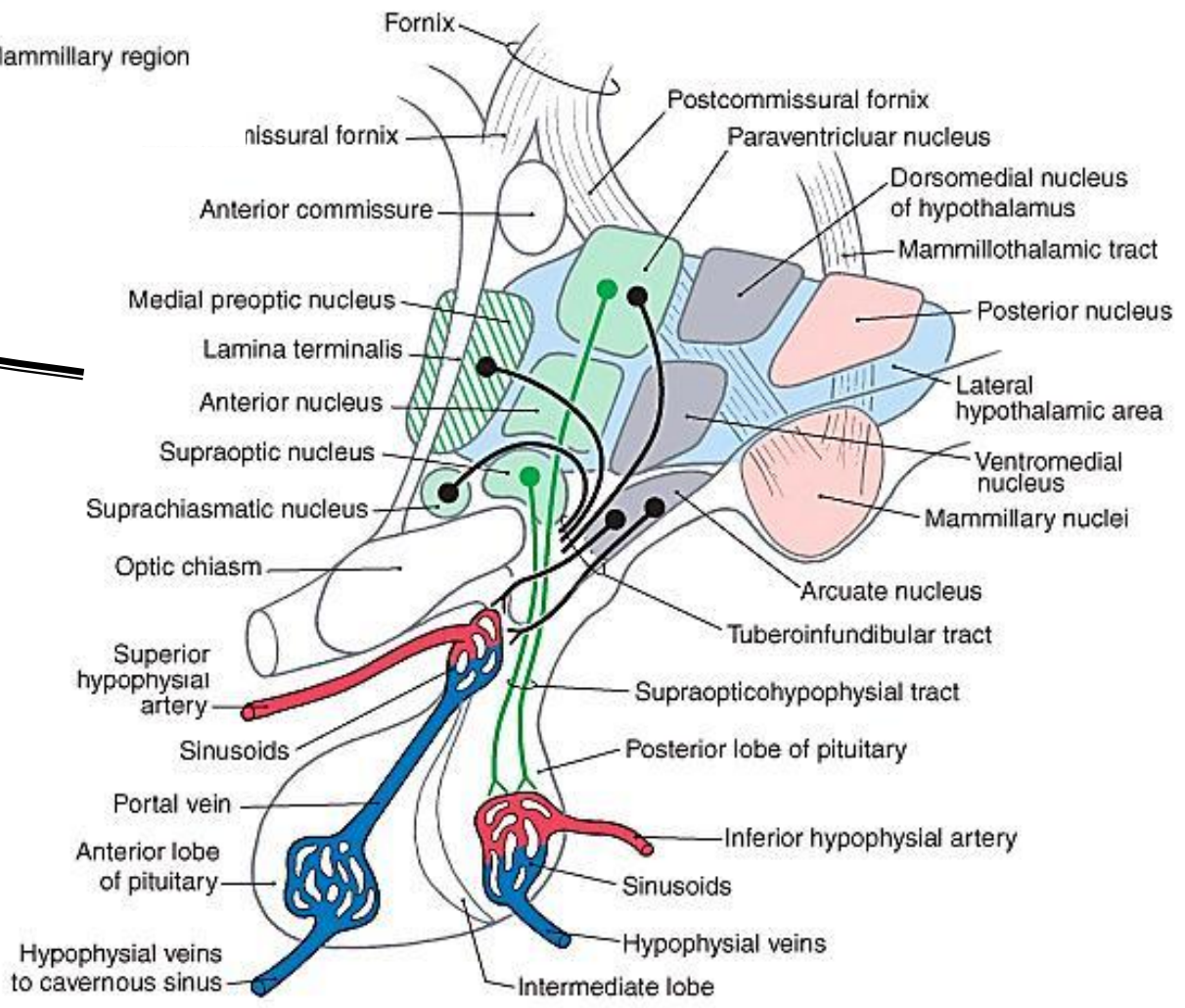
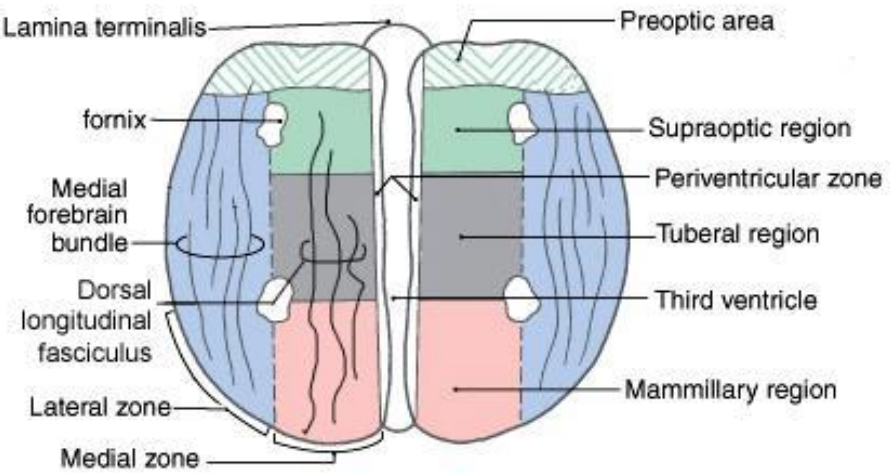




# Афферентные связи гипоталамуса



# Дизайн гипоталамуса





# Путь и эффекты гормонов гипоталамуса

Нейроны вентромедиальной части продуцируют пептидные релизинг-гормоны (либерины и статины). Релизинг-гормоны управляют секреторными клетками аденогипофиза. **Как?**

- Аксоны нейронов через аксо-вазальные синапсы высвобождают релизинг-гормоны (нейросекреты) в воротную систему гипофиза, которая находится в передней части ножки гипофиза (срединное возвышение).
  - Далее релизинг-гормоны по кровотоку воротной системы «сплавляются» к хромоаффинным клеткам аденогипофиза и управляют синтезом его гормонов.



**Гормоны гипоталамуса – *рилизинг-гормоны* (они же *гипофизотропные*)** разделяют на:

- **Либерины (высвобождающие):** активируют синтез и высвобождение гормонов аденогипофиза: КРГ – кортиколиберин, ТРГ – тиролиберин, ГнРГ – гонадолиберин, СТГ-РГ – соматолиберин.
- **Статины (ингибирующие):** тормозят синтез и секрецию гормонов аденогипофиза: соматостатин, дофамин-ПИГ.

# Сегодня важно! знать

Тропность либеринов и статинов *относительна*, они действуют не только на клетки гипофиза, но и на другие мишени - нейроны ЦНС и клетки ткани других органов:

Примеры:

- Конкретные рилизинг-гормоны гипоталамуса *относительно селективны*, например, ТиреоРилизингГормон (ТРГ) стимулирует тиреотропные, а также маммотропные и соматотропные хромоаффинные клетки гипофиза. Соматостатин тормозит не только секрецию СТГ, но также АКТГ, пролактина и ТТГ. ГнРГ вызывает секрецию гонадотропинов ЛГ и ФСГ.

# **Нервные клетки гипоталамуса синтезируют и другие гормоны(кроме рилизинг-гормонов):**

- **Нейропептиды (опиоиды)**
- **Нейротрансмиттеры (дофамин).**  
Эти гормоны также контролируют синтез и высвобождение гормонов гипофиза.

**Таким образом хромаффинные клетки аденогипофиза управляются комбинацией гормонов**



# **Хромаффинными клетками гипофиза управляют также следующие нейропептиды:**

**Ангиотензин II**

**Вазоактивный интестинальный пептид  
(ВИП)**

**Нейротензин**

**Нейропептид Y (NYP)**

**Субстанция P**

**Опиоиды и**

**Холецистокинин (ХЦК)**

# Важные детали гипоталамо-гипофизарного (воротного) кровообращения

- Аксоны нейронов рострального гипоталамуса образуют аксо-вазальные синапсы с капиллярами первичной капиллярной сети срединного возвышения, из которой формируется вторичная капиллярная сеть.
- Из крови капилляров этой сети сразу в аденогипофиз к хромоффинным клеткам высвобождаются в высокой концентрации либерины и статины.
- В срединном возвышении самый интенсивный кровоток в теле человека: 10 мл крови протекает через 1 г ткани за 1 минуту. Кровь проходит через аденогипофиз, насыщается гормонами передней доли и попадает в системный кровоток.

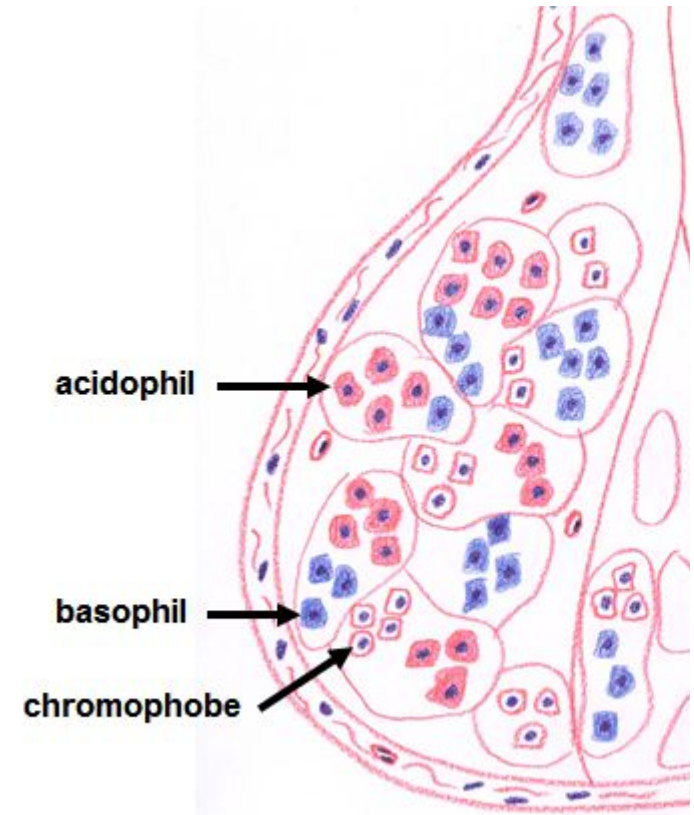
# **Отток крови из гипофиза «работает» по принципу обратной отрицательной связи :**

- ▣ **Из аденогипофиза по возвратным венулам кровь «поднимается» в срединное возвышение, другие отделы гипоталамуса и глубокие отделы мозга. Такой обратный ток крови дает возможность гормонам из аденогипофиза возвращаться в гипоталамус и регулировать выделение рилизинг-гормонов гипоталамуса (negative feedback!).**
- ▣ **Из нейрогипофиза также по возвратным венулам кровь, содержащая в высокой концентрации гормоны нейрогипофиза попадает в гипоталамус и регулирует работу их нейросекреторных нейронов.**

Каждый гормон аденогипофиза синтезируется в отдельных, специфических клетках

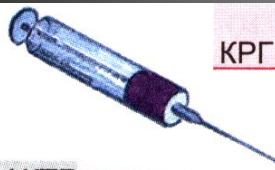
Гормоны аденогипофиза по химической структуре:

- Пептидные: АКТГ, СТГ и пролактин-аминокислоты
- Гликопротеидные: ТТГ, ФСГ и ЛГ состоят из двух субъединиц: одной  $\alpha$ - и одной  $\beta$ - цепи

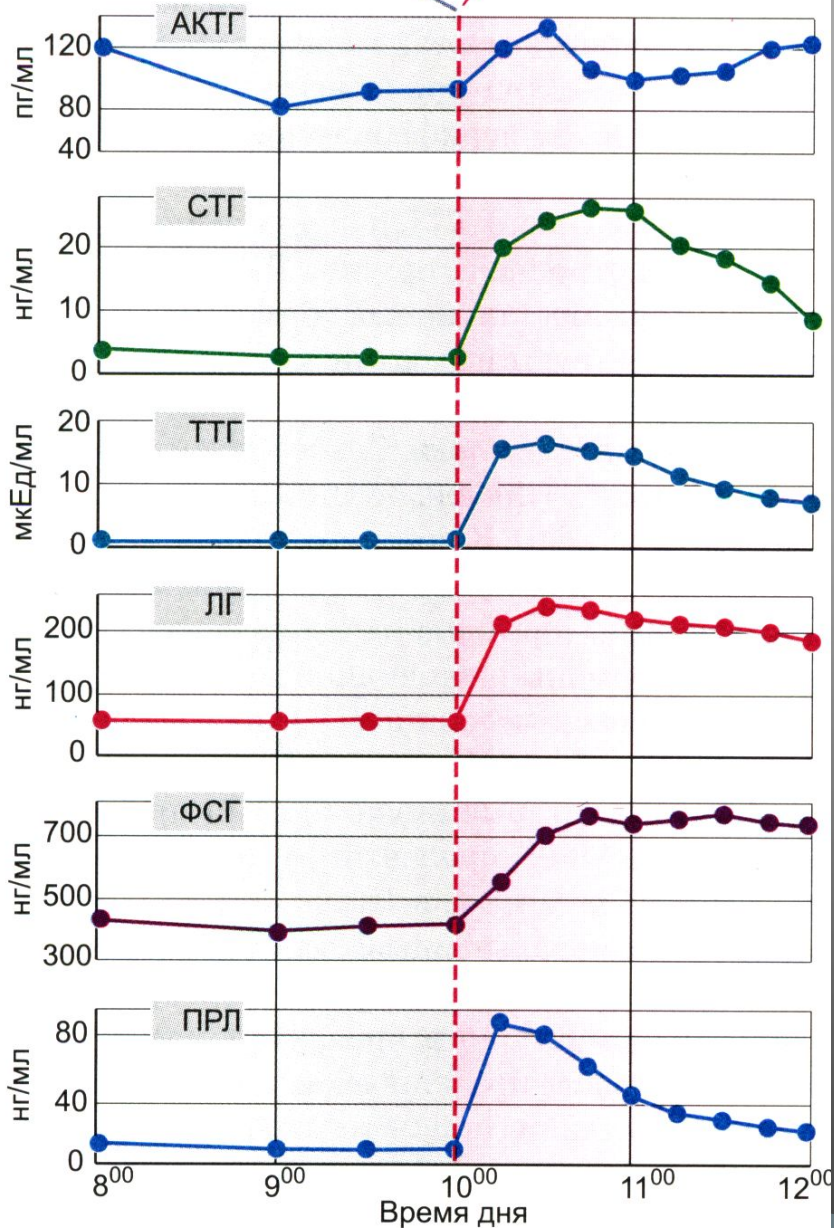


## Гормоны аденогипофиза селективны:

- Гландотропные активируют функции мишеней - конкретных эндокринных желез – АКТГ – кора надпочечников, ТТГ – щитовидная железа, ФСГ и ЛГ – половые железы. Контролируются механизмом обратной связи по уровню гормонов их периферических желез.
- Негландотропные гормоны оказывают действие на многие клетки тела: СТГ является фактором роста, пролактин стимулирует лактацию, рилизинг-гормоны управляют синтезом гормонов аденогипофиза.



Рилизинг-гормоны  
КРГ + СТГ-РГ + ГнРГ + ТРГ



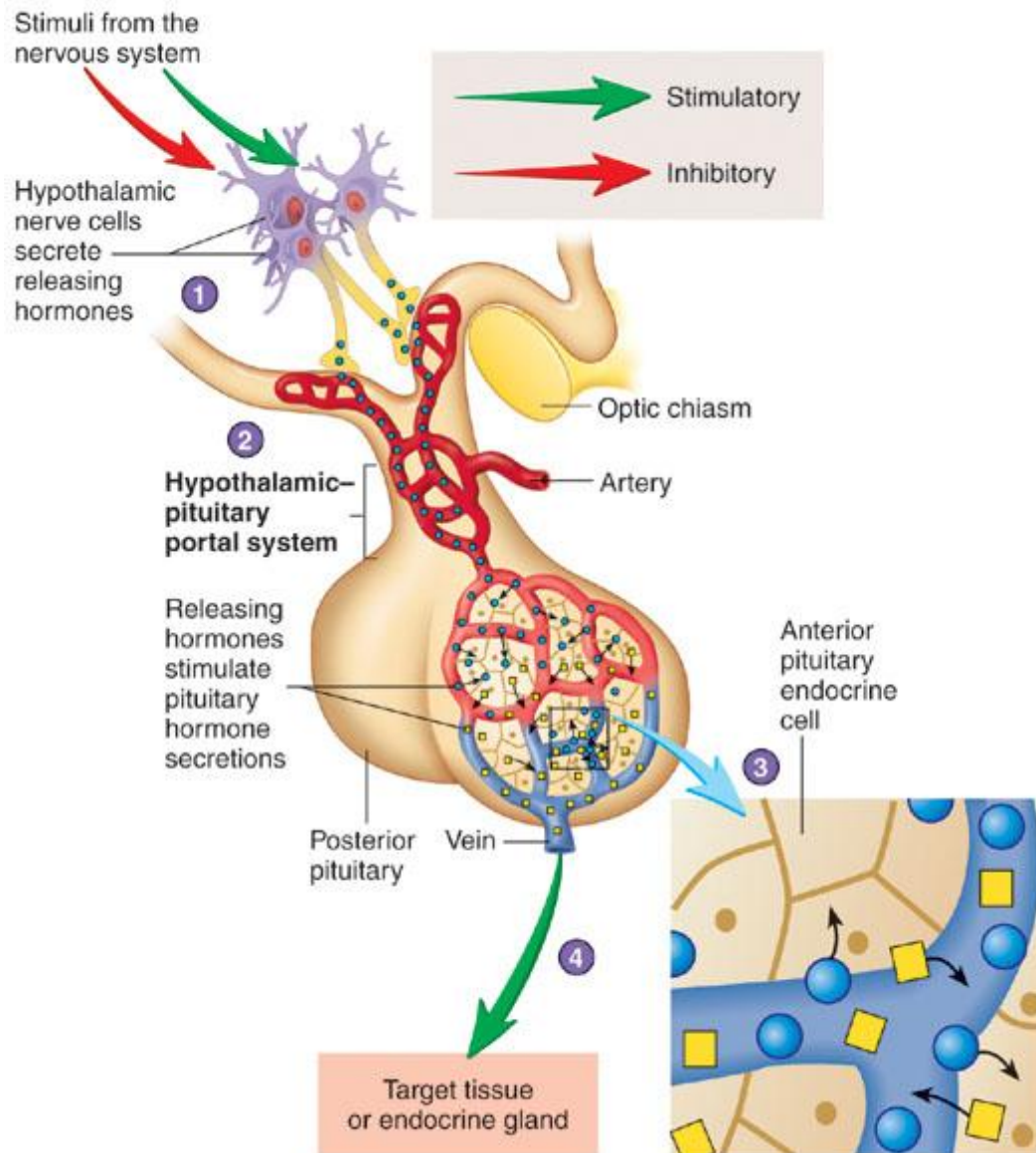
При нормальной функции аденогипофиза введение в кровь смеси рилизинг-гормонов вызывает увеличение концентраций всех гормонов аденогипофиза в плазме крови - стимуляторный тест

# Паракринные действия на клетки гипофиза

- **нейропептиды**
- **интерлейкин 6**
- **факторы роста (например, эпидермальный ФР, трансформирующий ФР  $\alpha$  и  $\beta$ )**
- **пептид PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide).**

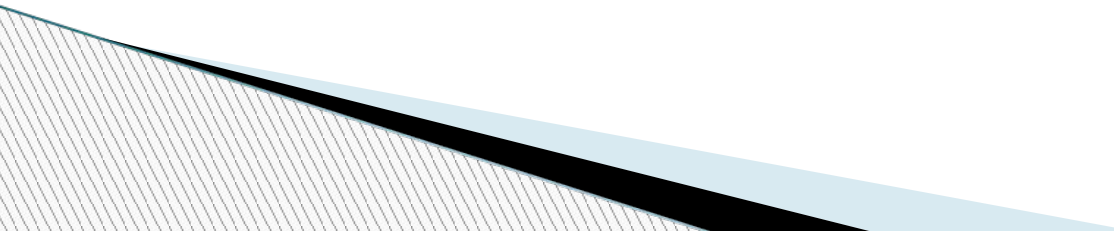
**Эти химические сигнальные молекулы синтезируются клетками гипофиза в дополнение к их основным гормонам или транспортируются к гипофизу по пептидергическим нервам**

# Аденогипофиз





# Гландотропные гормоны: *АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ*

- ▣ **АКТГ (кортикотропин) управляет продукцией стероидных гормонов корой надпочечников**
  - ▣ **ТТГ (тиротропин) регулирует функцию щитовидной железы**
  - ▣ **ЛГ и ФСГ – у женщин контролируют созревание фолликулов, овуляцию, секрецию половых гормонов, беременность. У мужчин – сперматогенез, синтез тестостерона**
  - ▣ **Гормоны действуют на «свои» клетки-мишени, где связываются со специфическими рецепторами клеток эндокринной железы и таким образом индуцируют биосинтез и высвобождение периферических гормонов.**
- 

# Известно!

- Гландотропные гормоны действуют не только на «свои» эндокринные железы, но и оказывают другие эффекты на периферии тела человека. Например, секреция АКТГ способствует загару под действием солнечных лучей.

**Соматотропный гормон - СТГ (негланготропный гормон аденогипофиза) синтезируется в соматотропных клетках аденогипофиза и обладает видовой специфичностью**

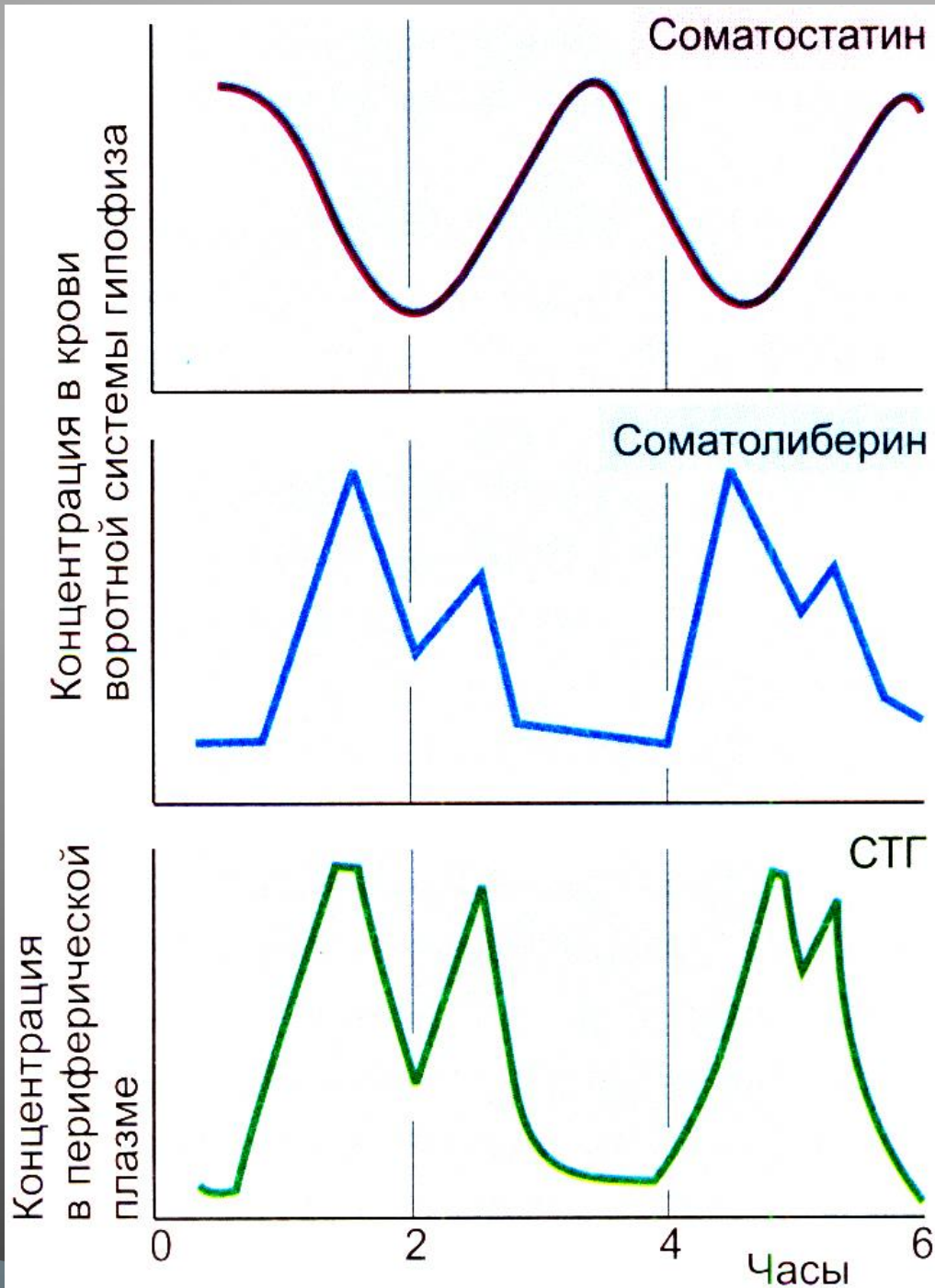
**СТГ человека состоит из 191 аминокислоты, мол. масса 21,5 кДа. Транскрипция генов СТГ и синтез стимулируется соматолиберином (СТГ-РГ) и эстрогеном.**

**СТГ хранится в больших гранулах соматотропных клеток аденогипофиза.**

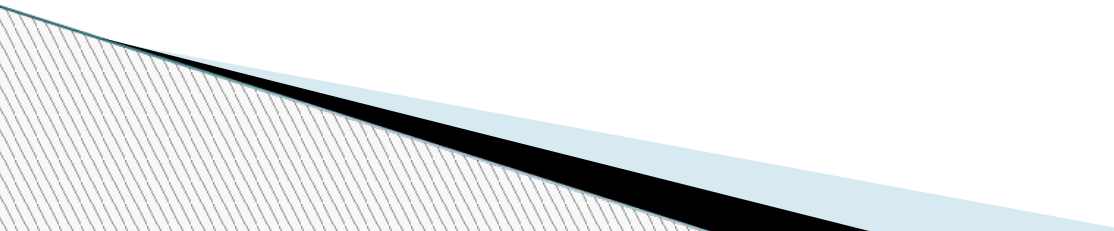
**Базальный уровень секреции СТГ создается выбросами его в кровь ночью, сигналом для секреции является первая фаза глубокого сна.**

**СТГ циркулирует в крови вместе со связывающим белком и этот комплекс образует резерв СТГ.**

Концентрация в плазме крови СТГ и соматолиберина синхронны с уменьшением выброса соматостатина



# Секрецию СТГ регулируют

- Соматолиберин (СТГ-РГ)
  - Соматостатин (СИГ)
  - Тиролиберин (ТРГ)
  - Дофамин
  - Факторы роста – ИФР-1, ИФР-2  
(инсулиноподобные факторы роста)
  - Метаболиты, связанные с обменом глюкозы,  
жирных кислот, аминокислот
- 



## **На синтез СТГ влияют многие другие факторы**

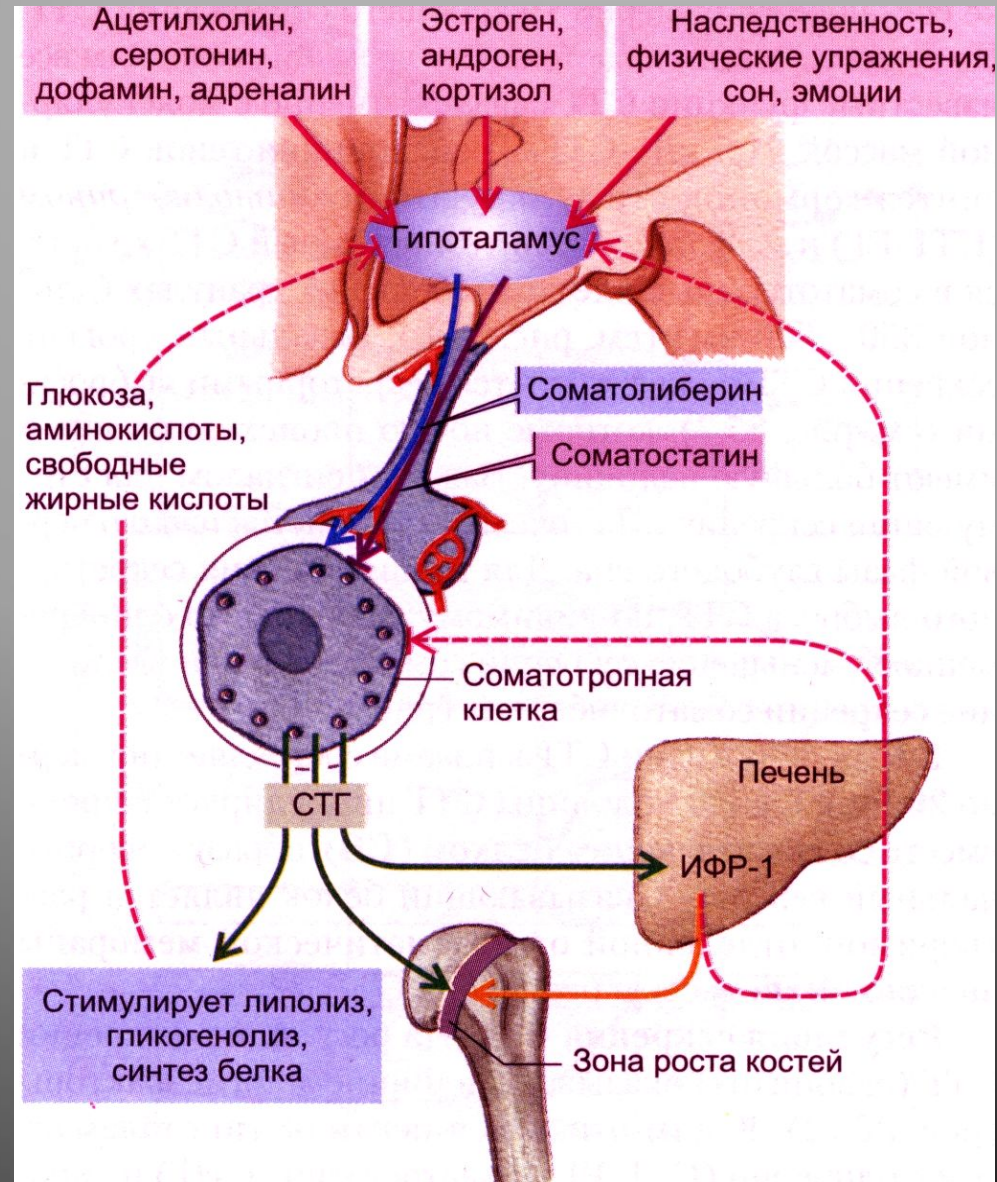
- ▣ Наследственность, физические нагрузки, сон, эмоции**
- ▣ Ацетилхолин, серотонин, дофамин, адреналин**
- ▣ Эстрогены, андрогены, кортизол**

**СТГ стимулирует в печени секрецию ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста, соматомедин-1) и совместно с ним оказывает действие на рост костей в зоне их роста.**

**Отрицательная обратная связь контроля синтеза СТГ происходит через аминокислоты, глюкозу и, возможно, ИФР-1**

## Регуляция СТГ

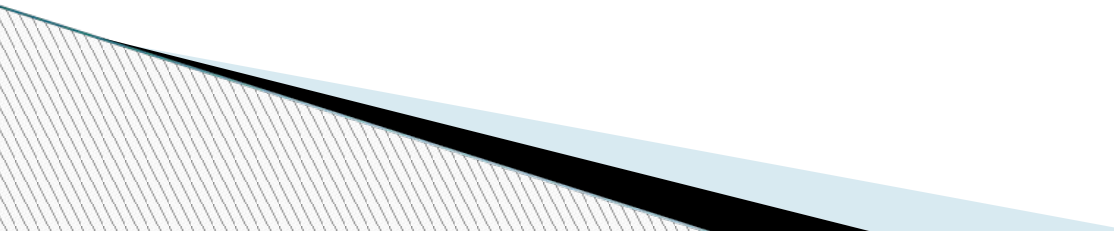
Основная часть СТГ с кровью попадает в печень, где за **60-90** мин нейтрализуется, но в течение этого времени СТГ «заставляет» гепатоциты выработать ИФР



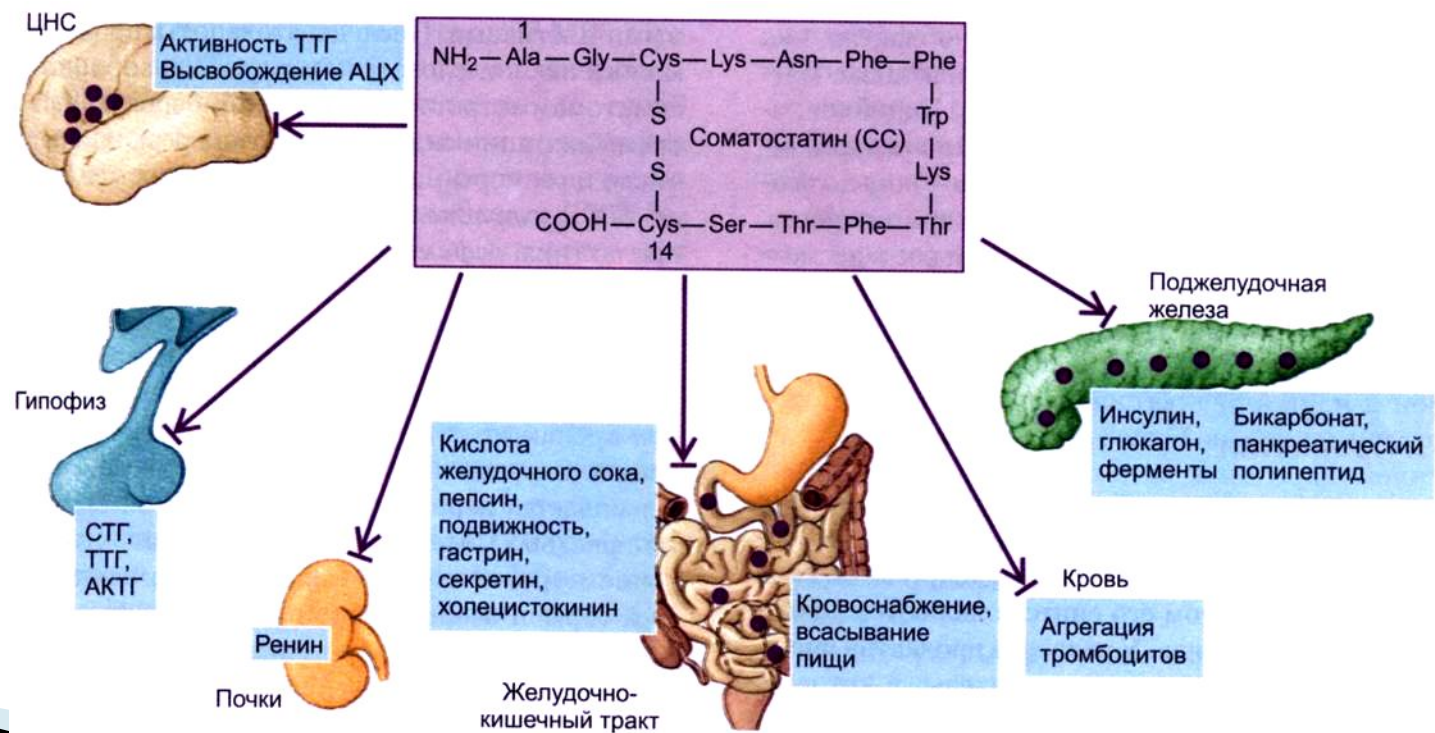
# Соматолиберин

- СТГ–РГ(соматотропного гормона-рилизинг гормон), РГ-РГ (рилизинг- гормон гормона роста) – это пептид гипоталамуса, который стимулирует синтез и высвобождение СТГ
- Впервые выделен из опухоли поджелудочной железы у пациента с акромегалией (гиперпродукция СТГ аденогипофизом)
- Соматолиберин стимулирует соматотропные клетки, активируя систему цАМФ
- Обнаружен еще один высвобождающий СТГ пептид – *грелин*, который синтезируется эндокринными клетками желудка и доставляется кровью к аденогипофизу

# Соматостатин

- ▣ СИГ (соматотропинингибирующий гормон) – пептид, синтезируется в нейронах гипоталамуса, эндокринных клетках ЖКТ и поджелудочной железы
  - ▣ СИГ тормозит секрецию СТГ
  - ▣ СИГ тормозит в аденогипофизе также синтез ТТГ и пролактина
  - ▣ СИГ тормозит цАМФ-зависимые процессы через ингибиторный G-белок  $G_i$ .
- 

**Соматостатин есть во многих тканях. Он действует на органы, где синтезируется через кровь, как гормон паракринным путем (темные точки на рис.). Играет роль модулятора и нейротрансммиттера на нейроны ЦНС и ВНС. На гормоны и функции, выделенные голубыми прямоугольниками, СИГ оказывает тормозное действие**

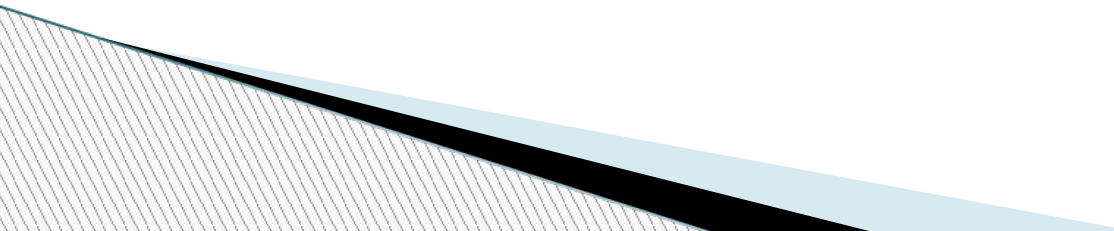




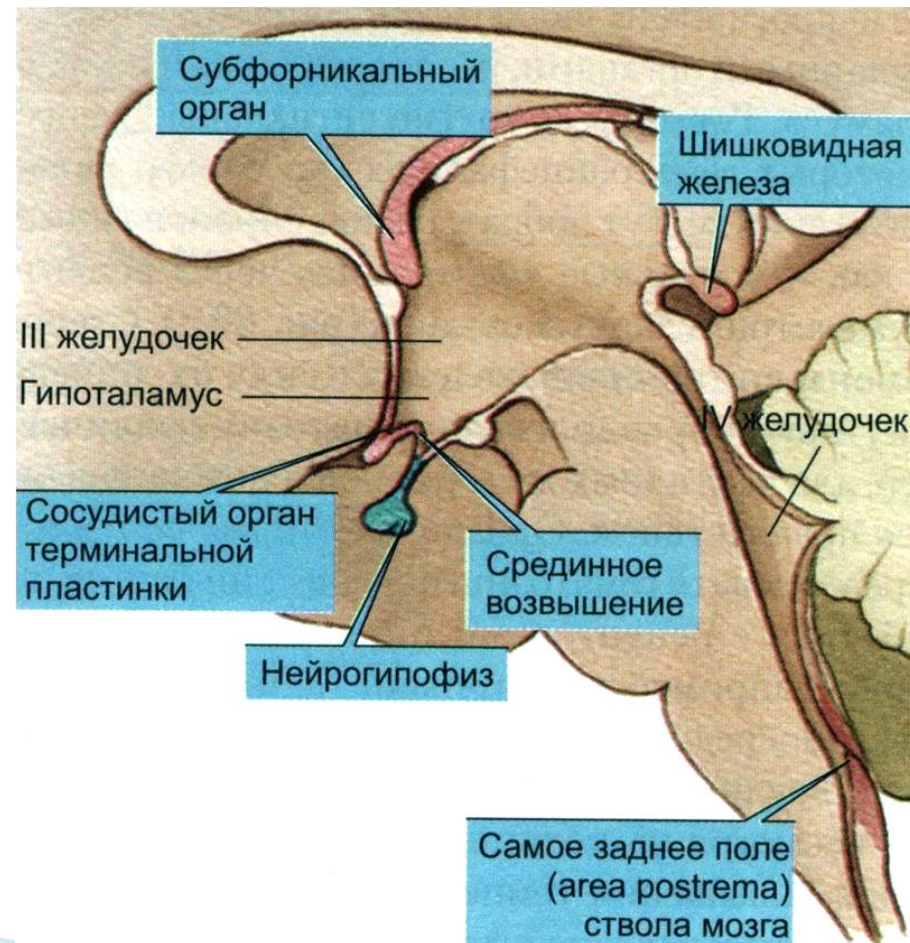
## **Механизм действия СТГ на клетки- мишени**

- СТГ связывается с рецептором на мембране клетки-мишени, происходит димеризация рецептора и его активация. После этого включаются внутриклеточные процессы фосфорилирования рецептора: выработка ДАГ (1,2-диацилглицерола) и активация протеинкиназы С (ПКС)**
- СТГ негландотропный гормон, поэтому действует на свои клетки-мишени без посредничества других желез.**

# Функции СТГ

- ▣ СТГ – гормон анаболик. Он усиливает обеспечение клеток аминокислотами и увеличивает синтез белка
  - ▣ В печени СТГ стимулирует синтез ИФР-1 и вместе с ИФР-1 вызывает рост костей в пубертатном периоде развития
  - ▣ СТГ увеличивает объем мышц, т.к. повышает синтез белка в них
  - ▣ СТГ увеличивает также объем мягких тканей тела
- 

**Капилляры гипоталамуса тесно связаны с капиллярной сетью циркумвентрикулярных органов (ЦВО) – на рис. в голубых прямоугольниках. ЦВО находятся вне ГЭБ. Поэтому гормоны и др. химические сигналы достигают гипоталамуса**

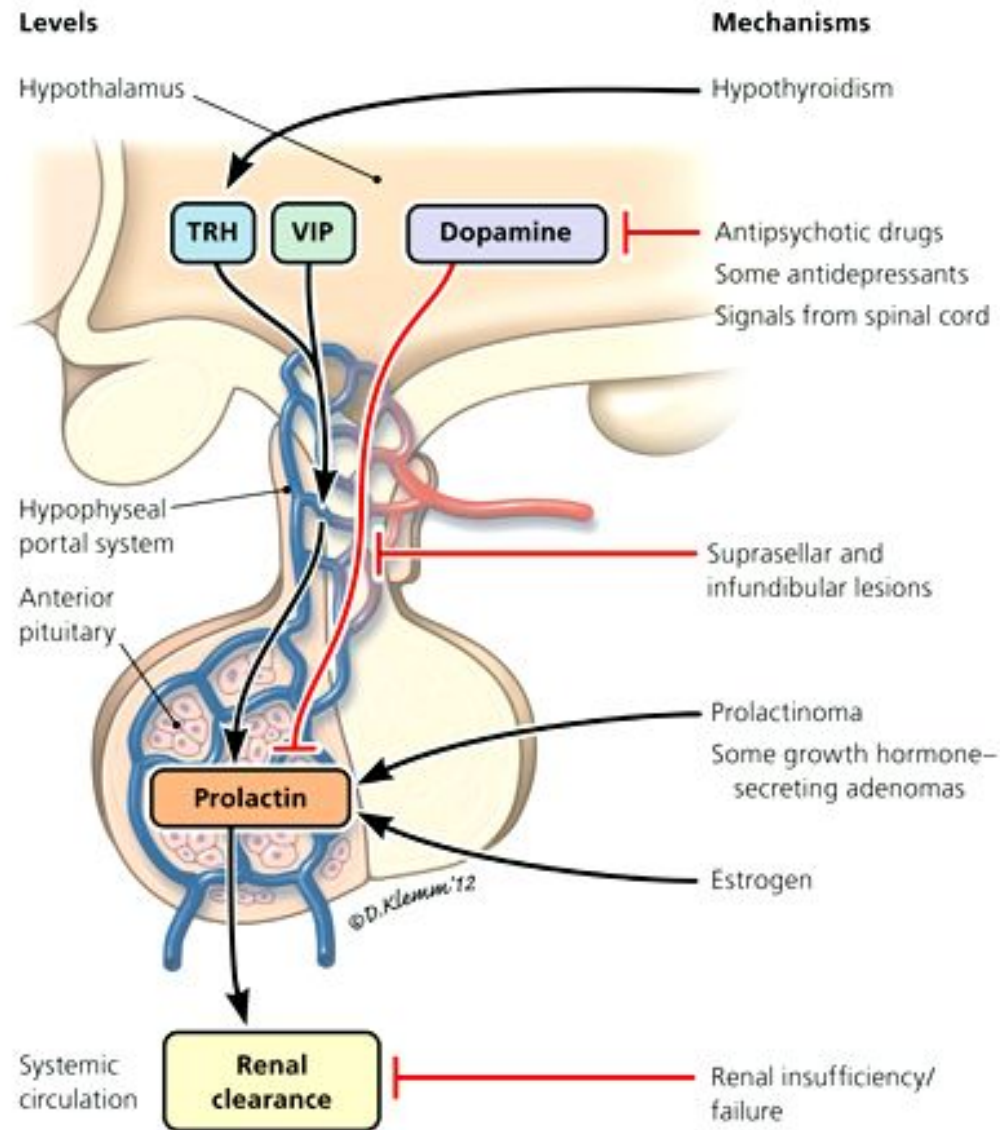


## **Пролактин синтезируется в лактотропных и маммотропных клетках аденогипофиза. Мишени – молочные железы**

- ▣ Пептидный гормон -199 аминокислот
- ▣ Синтез резко увеличивается в период беременности и во время лактации
- ▣ ТРГ, ВИП, ангиотензин II, эндогенный опиоид и эстрогены стимулируют высвобождение пролактина
- ▣ Дофамин (вне лактации) тормозит синтез практически постоянно, также угнетает синтез пролактина  
пролактинингибирующий гормон (ГИП)

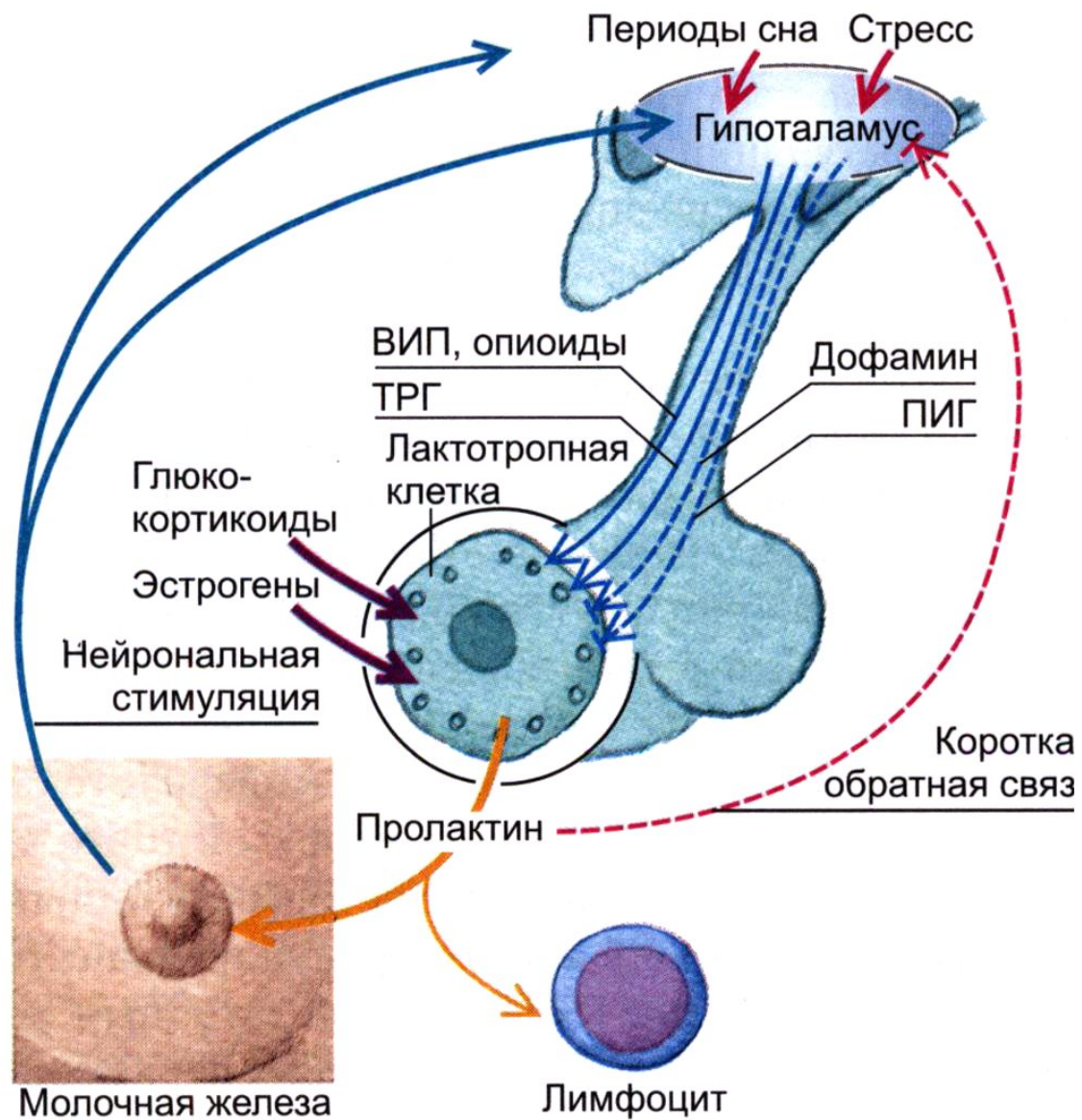
**Пролактин вместе с половыми гормонами вызывает рост и дифференцировку молочных протоков.**

**Секреция пролактина стимулируется нервными сигналами от сосков грудных желез**





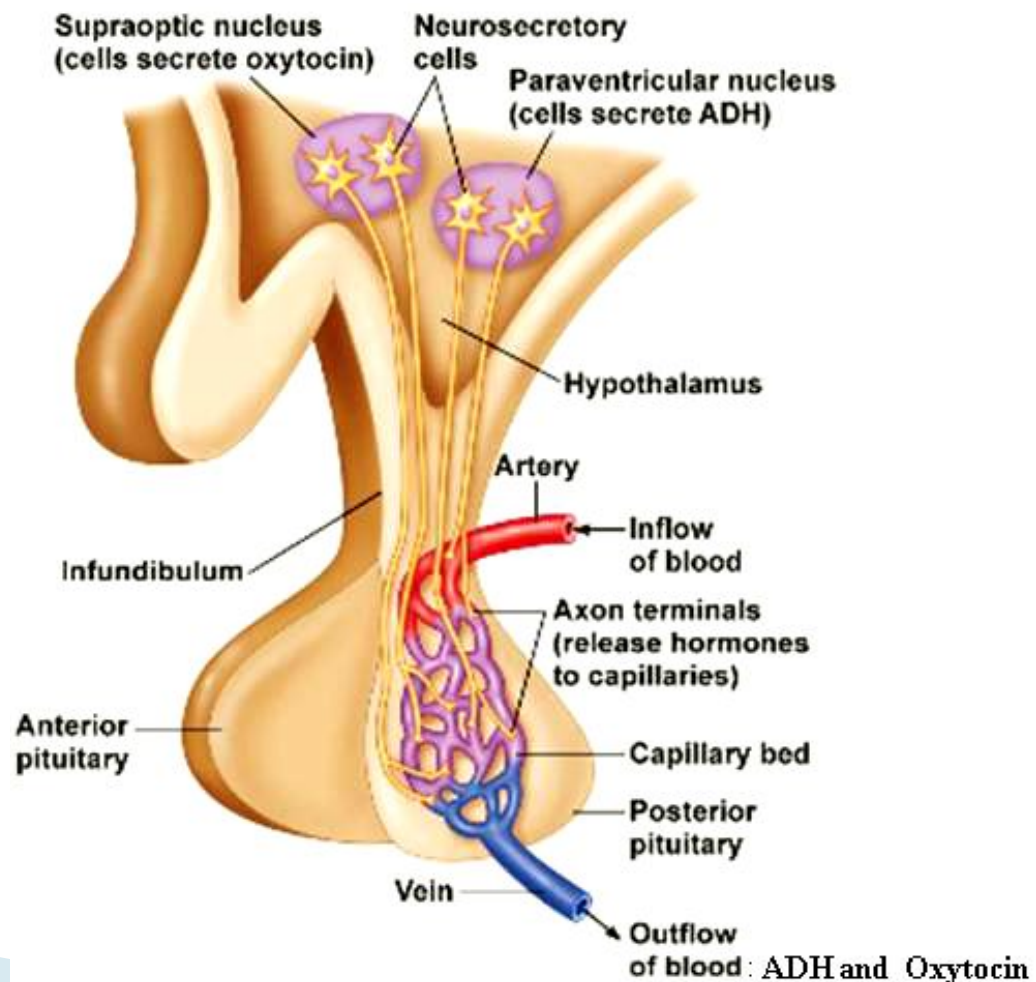
# Регуляция пролактина



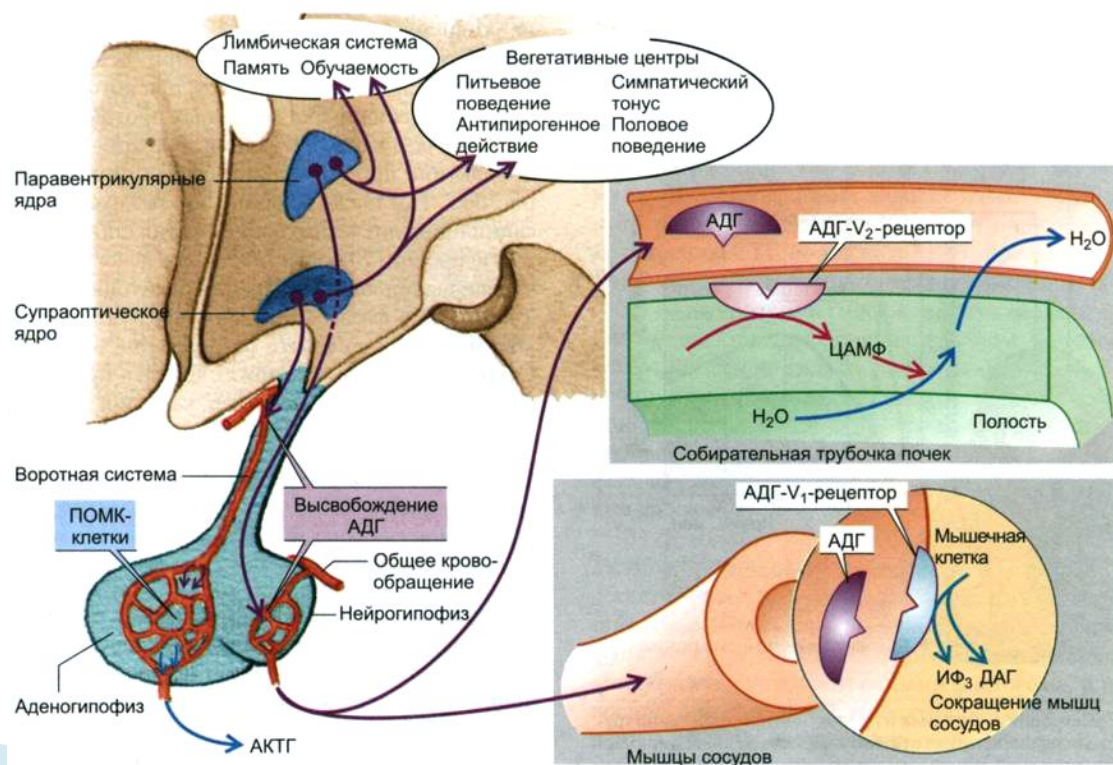
# Гландотропные гормоны АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ

- ▣ Пожалуйста, самостоятельно изучите

**Гормоны нейрогипофиза: антидиуретический гормон (АДГ -аргининвазопрессин, вазопрессин) и окситоцин. Стимулы к их высвобождению исходят из гипоталамуса**



**АДГ и окситоцин синтезируются в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса путем нейросекреции. Высвобождение гормонов в кровоток нейрогипофиза происходит через аксовазальные синапсы. Мишени АДГ - через **V2**- рецепторы - собирательные трубки и через **V1** рецепторы - ГМК стенки сосудов**

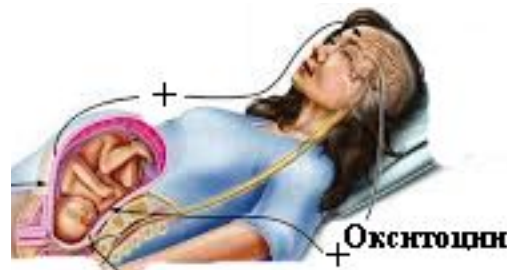


▷ Действие АДГ исходит из названия –уменьшает диурез путем реабсорбции воды в собирательных трубках нефрона АДГ - гормон - волюморегулятор

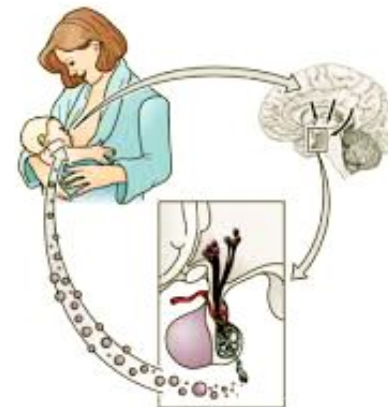
- ▷ Вазопрессин обладает выраженным сосудосуживающим действием
- ▷ АДГ и вазопрессин состоят из девяти аминокислот



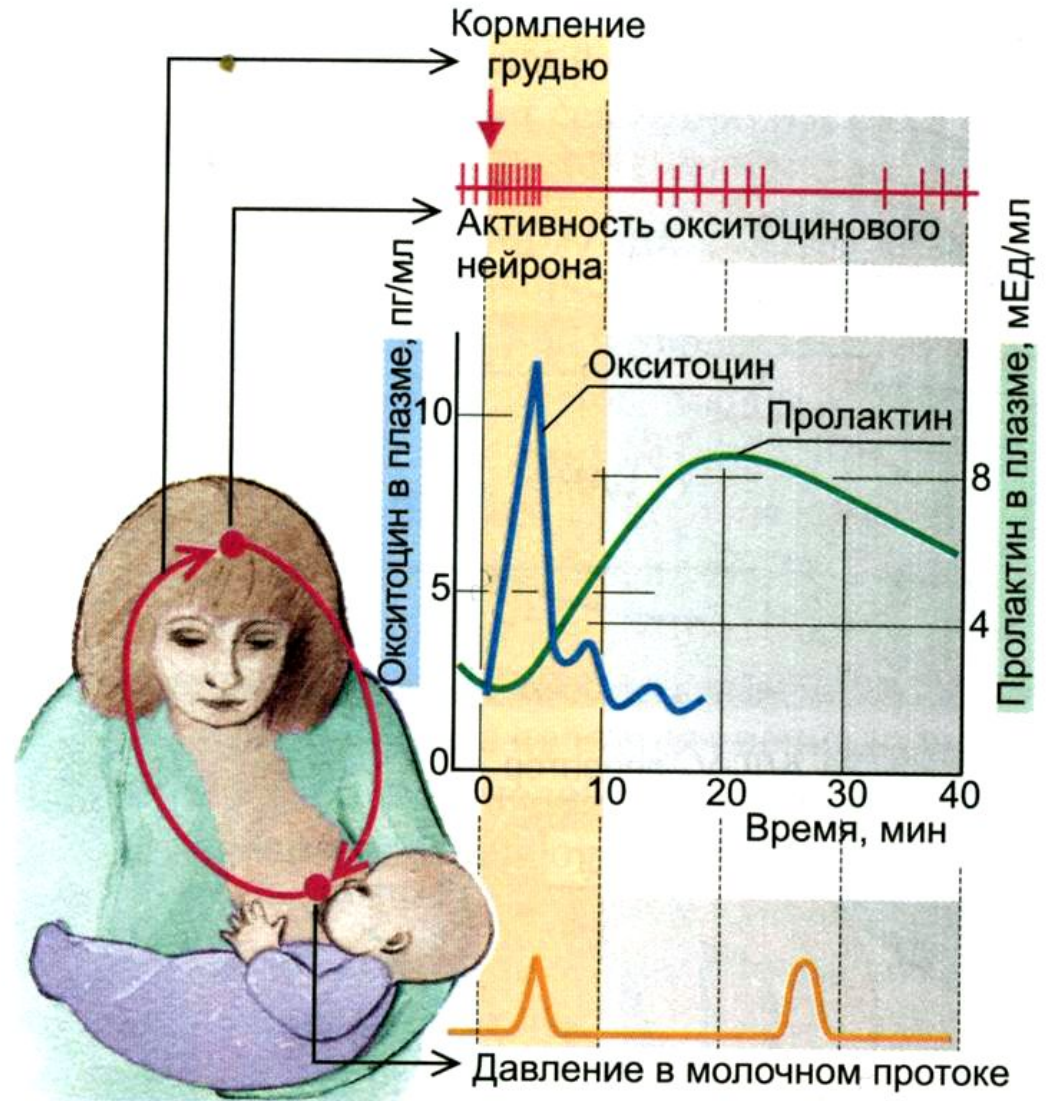
**Окситоцин – липолитический гормон, действует паракринным путем на желтое тело. Эффекты гормона реализуются при родах и при кормлении ребенка. На механические раздражения матки, ее шейки происходит выброс окситоцина в кровь, что приводит к сильным и частым сокращениям матки.**



**В период лактации механические раздражения соска молочной железы вызывает сокращение молочных протоков и приводит к увеличению выброса молока**



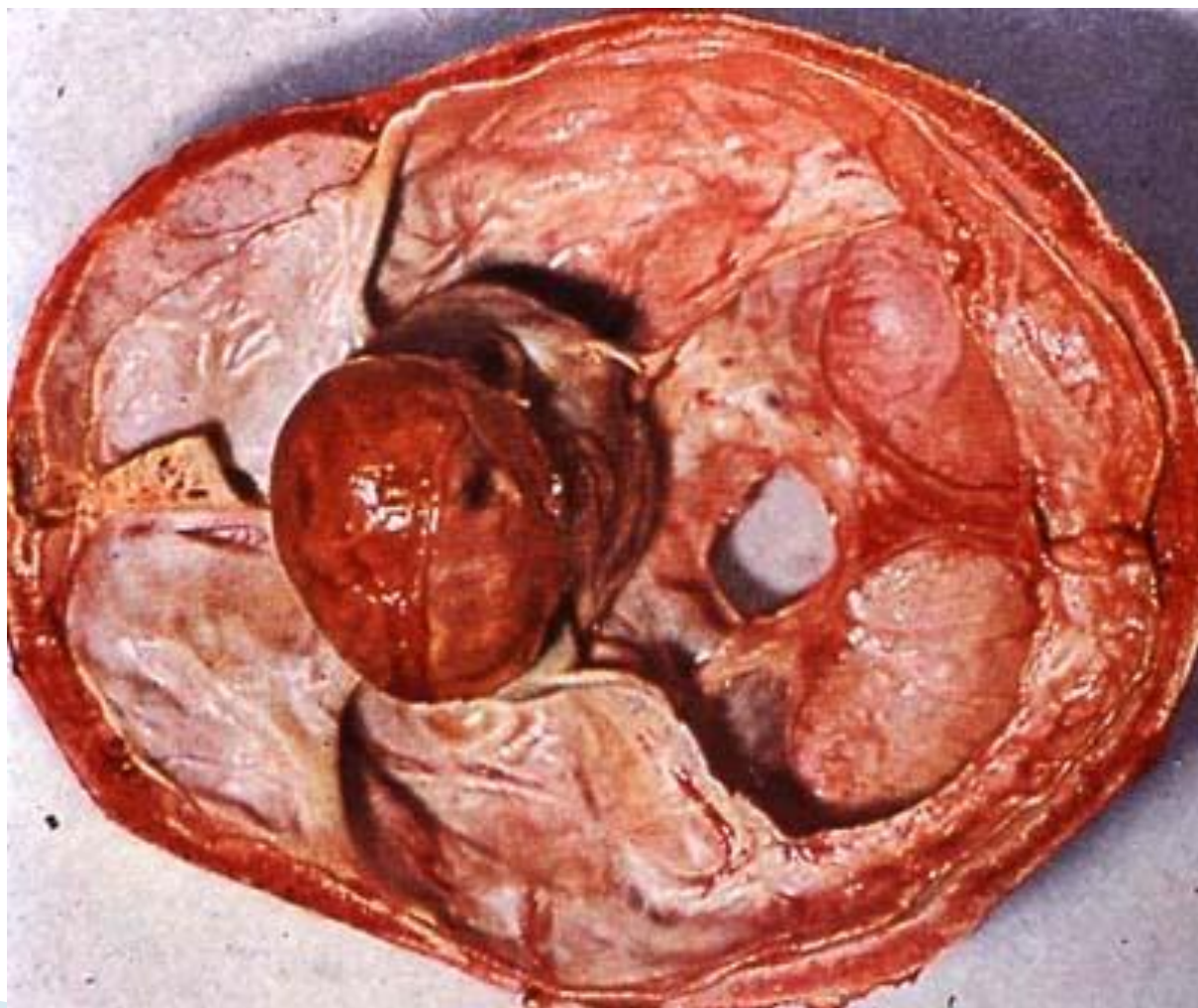
# Регуляция выделения окситоцина и пролактина



# **Нейропептиды гипоталамуса влияют на поведение человека, аппетит, на процессы внимания, обучения, памяти, половое поведение активируют СНС**

- Кортиколиберин
- Гонадолиберин
- Соматолиберин
- Тиролиберин
- Аргинин-вазопрессин/АДГ
- Холецистокинин
- NT- Нейротензин
- CGRP – пептид, родственный гену кальцитонина
- NPY – нейропептид Y
- А- меланстимулирующий гормон МСГ
- Пептиды, предшественники энкефалинов А и В
- Субстанция Р

# Опухоль гипофиза



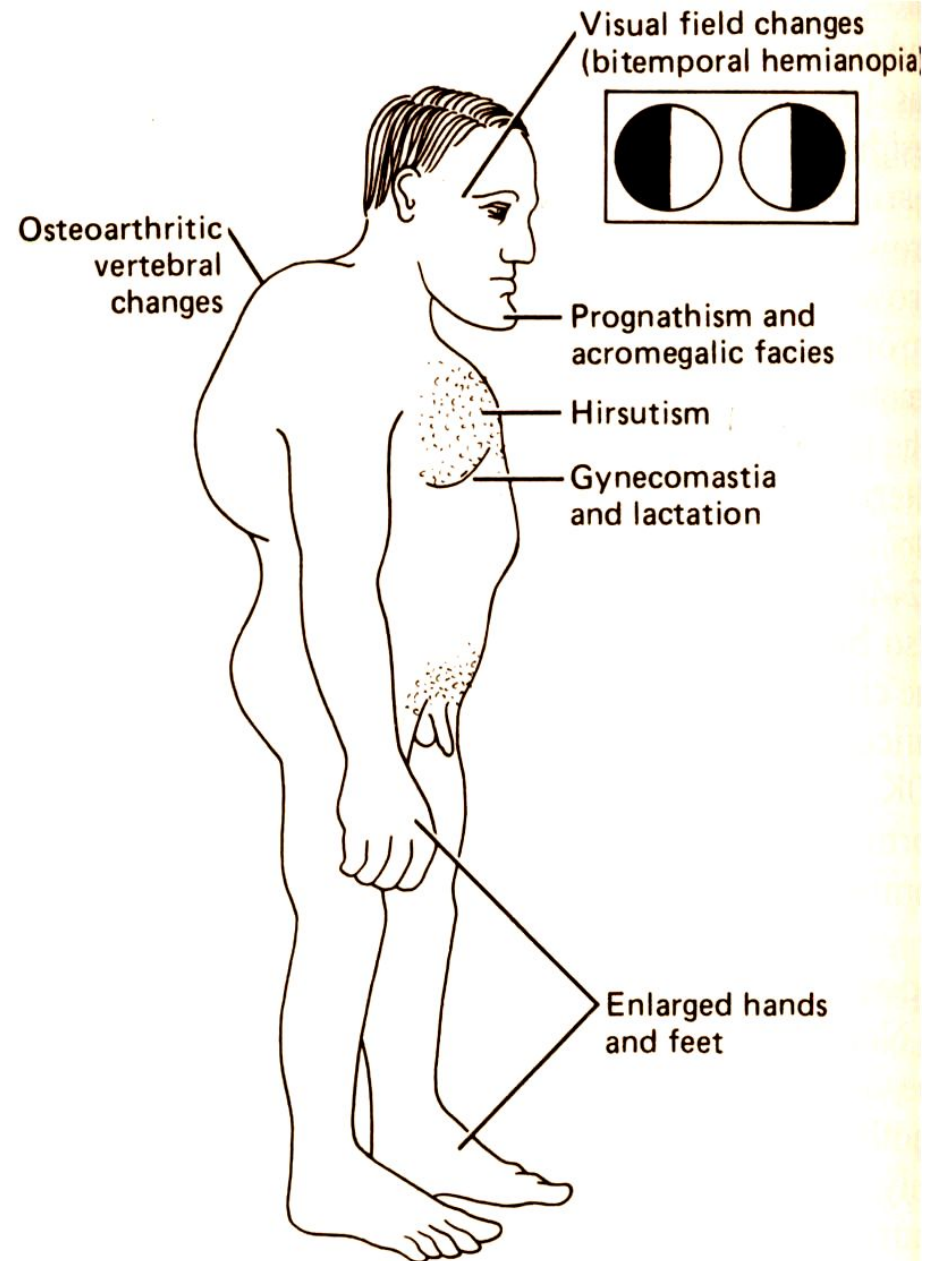


# Опухоли гипофиза разрушают турецкое седло, сдавливают хиазму





# Патологические эффекты аденомы гипофиза (акромегалия)





**Недостаток гормона  
роста (СТГ) у одной из  
близнецов**

**Спасибо за внимание!**

