

Лекція: Гіпоталамо-гіпофізарні гормони

План:

1. Гормони гіпоталамуса (ліберини, статини).
2. Гормони гіпофізу.
3. Механізм дії гормонів гіпофізу та патофізіологічні аспекти.

У передній частці гіпофіза, або в аденогіпофізі, виробляється група гормонів — тиреотропний гормон (ТТГ), соматотропний гормон (СТГ), або гормон росту, гонадотропні гормони — фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) і лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактин (ПРЛ), адренкортикотропний гормон (АКТГ), у середній частці гіпофіза продукується меланоцитстимулюючий гормон (МСГ), а в задній частці, або в нейрогіпофізі, — окситоцин і антидіуретичний гормон (АДГ), або вазопресин. Розглянемо дані про СТГ, МСГ, АКТГ, АДГ і окситоцин. Дані про інші гормони гіпофіза приводяться нижче.

СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН, АБО ГОРМОН РОСТУ

Гормон росту (ГР), або соматотропний гормон (СТГ), продукується аденогіпофізом. Являє собою поліпептид, що складається з 191 амінокислотного залишку. В даний час здійснений його штучний синтез і препарат успішно використовується для лікування гіпофізарного нанізму. В нормі СТГ підвищує синтез білка в кістах, хрящах, м'язах і печінці; у статевонезрілих організмів він стимулює утворення хряща і тим самим активує ріст тіла в довжину, одночасно він стимулює в них ріст серця, легень, печінки, нирок, кишечника, підшлункової залози, наднирників; у дорослих він контролює ріст органів і тканин. Крім того, СТГ знижує ефекти інсуліну.

Механізм дії СТГ, імовірно, всього, такий. Клітинами-мішенями є гепатоцити й епітелій ниркових каналців. При взаємодії СТГ зі специфічними рецепторами в цих клітинах зростає продукція соматомединів (А, В, С), що являють собою інсуліноподібні фактори росту. Соматомедин, який виділяється в кров доставляється до різних клітин-мішеней, що містять соматомединові рецептори, впливає на ці рецептори, в результаті чого в даній клітині активується синтез білкових молекул, необхідних для росту цієї клітини.

Регуляція продукції СТГ здійснюється за рахунок двох гормонів гіпоталамуса - соматоліберина (активує її) і соматостатина (гальмує продукцію). Соматоліберин переважно синтезується нейронами інтроедіального і аркуатного ядер гіпоталамуса; його продукція зростає під впливом таких факторів, як фізичне навантаження, стресові впливи, сон, а також при дії дофаміна, серотоніна і норадреналіна, (за рахунок активації α -адренорецепторів). Гальмування серкреції соматоліберина відбувається під впливом СТГ, і так само при активації (β -адренорецепторів соматоліберинпродукуючих нейронів норадреналіном або (β -адреноміметиками. Соматостатин продукується в тих же ядрах гіпоталамуса, в інших відділах ЦНС, а також клітинами травного тракту і Д (дельта) –

клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози.

Патологія продукції СТГ у дитячому віці виявляється у вигляді зниженої секреції цього гормону (гіпофізарний нанізм або карликовість, при якій ріст не перевищує 130 см у чоловіків і 120 см у жінок), або у виді гіперсекреції (гігантизм, при якому ріст може досягати 250 см і вище). Недостатнє виділення СТГ може бути результатом генетичного дефекту, що виявляється вже в 2-3-літньому віці дитини, або внаслідок функціональної недостатності (психосоціальний нанізм, що може мати місце у вихованців дитячих будинків, інтернатів). Своєчасна діагностика нанізму і лікування (введення гормону росту по 2-4 мг 3 рази в тиждень протягом 1-1,5 років) дозволяє довести ріст дитини до 150 см і вище і при цьому виключити явище імпотенції і стерильності, характерне для гіпофізарного нанізму.

Гіперсекреція СТГ у дорослої людини викликає акромегалію – збільшення розмірів рук, ніг, пальців, внутрішніх органів (серця, легень, нирок, шлунка), а також приводить до зниження статевої функції і розвитку цукрового діабету. Найчастіше причиною гіперсекреції СТГ є аденоми гіпофіза, видалення яких дає виражений клінічний ефект.

МЕЛАНОЦИТСТИМУЛЮЮЧИЙ ГОРМОН. АКТГ І ЕНДОГЕННІ ОПОЇДИ

Меланоцитстимулюючий гормон (МСГ) виробляється в середній частці гіпофіза у тварин і впливає на активність ферментів у меланофорах. Під його впливом з тирозину в присутності тирозинази утворюється меланін. Ця речовина під впливом сонячного світла переходить з дисперсійного стану в агрегатний, що дає ефект засмаги.

Ліпотропіни (бета- і гама-) — це поліпептиди, здатні робити жиромобілізуєчий ефект (активують ліполіз). Але вони цікаві тим, що, по-перше, мають ефект, подібний МСГ, а по-друге, з них утворюються ендорфіни і енкефаліни. Наприклад, фрагмент бета-ліпотропіна 61-76 — це альфа-ендорфін, а фрагмент 61-77 — це гамма-ендорфін, фрагмент 61-65 — метіонін-енкефалін. Морфіноподібні пептиди (енкефаліни, ендорфіни) утворюються з бета-ліпотропіна під впливом специфічних пептидів, що локалізовані в гіпофізі й інших ділянках мозку.

АКТГ — це гормон аденогіпофіза. Докладніше про нього буде сказано нижче — у розділі про глюкокортикоїди. Тут же доцільно відзначити, що АКТГ також, як і МСГ, здатний викликати утворення в меланофорах меланіна. Виявилося, що здатність до стимуляції утворення меланіна обумовлена тим, що в МСГ, АКТГ і бета-ліпотропіні є загальний гептапептид, що і викликає процес переходу тирозину в меланін. А наявність такого пептиду обумовлена тим, що МСГ, АКТГ, ліпотропіни (а отже, ендорфіни і енкефаліни) походять із загального попередника — проопіомеланокортіна (ПОМК).

Якщо меланоцитстимулюючий ефект альфа-МСГ прийняти за 100%, то в бета-МСГ — 50%, в АКТГ — 1%, у гамма-ліпотропіна — 0,5%, у бета-ліпотропіна — 0,2%. Ці дані дозволяють зрозуміти причини зміни забарвлення шкіри («бронзова засмага») у хворих з недостатністю вироблення гормонів кори наднирників, наприклад, при хворобі Аддісона — при низькому рівні в

крові кортизола (основний представник глюкокортикоїдів) підсилюється продукція кортиколіберина й АКТГ. Саме підвищення продукції АКТГ приводить до появи пігментації при цьому захворюванні, що називається «бронзова хвороба».

В цілому, слід зазначити, що при стресових впливах (див. Стрес) одночасно зростає продукція гіпофізарних гормонів — АКТГ, бета-ліпотропіна, МСГ, а з бета-ліпотропіна утворюються при цьому ендорфіни і енкефаліни. Усе це сприяє процесу адаптації організму: АКТГ викликає підвищене виділення глюкокортикоїдів, МСГ сприяє резистентності організму, а ендорфіни і енкефаліни є компонентами стрес-лімітуючої системи, (і антиноцицептивної системи) - перешкоджають розвитку негативних побічних ефектів, що виникають при підвищенні в крові рівня глюкокортикоїдів.

АДГ (ВАЗОПРЕСИН). ОКСИТОЦИН

Обидва гормони являють собою 9-амінокислотні пептиди, які продукуються нейронами гіпоталамуса, головним чином, супраоптичним і паравентрикулярним ядрами (передній гіпоталамус). АДГ і окситоцин зберігаються в нейрогіпофізі в накопичувальних тільцях Геррінга, з них вони надходять у загальний кровотік. Окситоцинергічні і вазопресинергічні нейрони починають посилено секретувати ці гормони й одночасно впливати на процеси їхнього вивільнення з накопичувальних тілець під впливом збудження — для цього необхідно, щоб нейрони генерували не менш 5 імп/с., а оптимум частоти збудження (при якій виділяється максимальна кількість секрету) складає 20—50 імп/с.

Транспорт АДГ і окситоцина здійснюється у вигляді гранул, у яких ці гормони знаходяться в комплексі з нейрофізином. При виділенні в кров комплекс «гормон + нейрофізин» розпадається, і гормон надходить у кров. АДГ або вазопресин призначений для регуляції осмотичного тиску крові. Його секреція збільшується під впливом таких факторів, як: 1) підвищення осмолярності крові, 2) гіпокаліємія, 3) гіпокальціємія, 4) підвищення вмісту натрію в спинномозковій рідині, 5) зменшення об'єму позаклітинної і внутрішньоклітинної води, 6) зниження артеріального тиску, 7) підвищення температури тіла, 8) підвищення в крові ангіотензину-II (при активації ренін-ангіотензинової системи), 9) при активації симпатичної системи (бета-адренорецепторний процес).

Виділений у кров АДГ досягає епітелію збірних трубок нирки, взаємодіє з вазопресиноними (АДГ-) рецепторами, це викликає активацію аденілатциклази, підвищує внутрішньоклітинну концентрацію ц-АМФ і приводить до активації протеїнкінази, що в кінцевому підсумку викликає активацію ферменту, що знижує зв'язок між епітеліальними клітинами збірних трубок. На думку А.Г. Гінецинського, таким ферментом служить гіалуронідаза, що розщеплює міжклітинний цемент — гіалуронову кислоту. В результаті — вода зі збірних трубок йде в інтерстицій, де за рахунок поворотно-множного механізму (див. Нирки) створюється високий осмотичний тиск, що викликає «притягання» води. Таким чином, під впливом АДГ у значній мірі зростає реабсорбція води. При недостатності виділення АДГ у хворого розвивається нецукровий діабет:

об'єм сечі за добу може досягати 20 л. І лише застосування препаратів, що містять цей гормон, приводить до часткового відновлення нормальної функції нирок.

Свою назву — «вазопресин» — цей гормон одержав в силу того, що при використанні його у високих (фармакологічних) концентраціях АДГ викликає підвищення артеріального тиску за рахунок прямого впливу на гладком'язові клітини судин.

Окситоцин у жінок відіграє роль регулятора маткової активності і бере участь у процесах лактації як активатор міоепітеліальних клітин. При вагітності міометрій жінок стає чутливим до окситоцину (уже на початку другої половини вагітності досягається максимальна чутливість міометрія до окситоцину як стимулятора). Однак в умовах цілісного організму ендогенний або екзогенний окситоцин не здатний підвищити скорочувальну діяльність матки жінок під час вагітності, тому що існуючий механізм гальмування маткової активності (бета-адренорецепторний інгібуючий механізм) не дає можливість проявитися стимулюючому ефекту окситоцина. Напередодні пологів, коли відбувається підготовка до плодovигнання, знімається гальмівний механізм і матка здобуває чутливість підвищувати свою активність під впливом окситоцина.

Підвищення продукції окситоцина окситоцинергічними нейронами гіпоталамуса відбувається під впливом імпульсів, що надходять від рецепторів шийки матки (це виникає в період розкриття шийки матки в 1-му періоді нормального протікання пологів), що одержало назву «рефлекс Фергюссона», а також під впливом подразнення механорецепторів сосків грудної залози, що має місце при годуванні грудьми. У вагітних жінок (перед родами) подразнення механорецепторів сосків молочної залози теж викликає підвищення викиду окситоцина, що (при наявності готовності до родів) виявляється посиленням скорочувальної діяльності матки. Це так званий маммарний тест, який використовується в акушерській клініці з метою визначення готовності материнського організму до родів.

Під час годування окситоцин сприяє скороченню міоепітеліальних клітин і викиду молока з альвеол.

Всі описані ефекти окситоцина здійснюються за рахунок його взаємодії з окситоциновими рецепторами, розташованими на поверхневій мембрані клітин. Надалі відбувається підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, що і викликає відповідний скорочувальний ефект.

В акушерській літературі, у підручниках фармакології дотепер можна зустріти помилковий опис механізму дії окситоцина: передбачалося, що окситоцин сам по собі не діє на ГМК або міоепітеліальні клітини, а впливає на них опосередковано, за рахунок виділення ацетилхоліну, що через М-холінорецептори викликає активацію клітин. Однак у даний час доведено, що окситоцин діє через власні окситоцинові рецептори, а крім того, встановлено, що ацетилхолін у вагітних жінок не здатний активувати міометрій, тому що ГМК матки при вагітності і в родах рефрактерні до ацетилхоліну.

Щодо функції окситоцина в чоловіків — даних мало. Вважають, що окситоцин бере участь у регуляції водно-сольового обміну, виступаючи в ролі

антагоніста АДГ. У дослідах на пацюках і собаках показано, що у фізіологічних дозах окситоцин виступає в ролі ендogenous діуретика, рятуючи організм від «зайвої» води. Окситоцин здатний блокувати продукцію ендogenous пірогена в моноклеарах, маючи антипірогенний ефект, тобто блокувати підвищення температури тіла під впливом пірогенів.

Таким чином, безсумнівно, подальші дослідження дозволять уточнити роль окситоцина, який продукується нейронами гіпоталамуса, а також, як стало тепер відомо, і іншими клітинами, розташованими, наприклад, у яйниках і матці.

В даний час розрізняють наступні *варіанти дії гормонів*:

- гормональна, тобто дія на значному віддаленні від місця утворення;
- ізокринна, або місцева, коли хімічна речовина, синтезована в одній клітині, чинить дію на клітину, що розташована в тісному контакті з першою, і вивільнення речовини здійснюється в міжклітинну рідину і кров;
- нейрокринна, або нейроендокринна дія, коли гормон, вивільняючись з нервових закінчень, виконує функцію нейротрансмітера або нейромодулятора, тобто речовини, що змінює (звичайно посилюючи) дію нейротрансмітера;
- паракринна – різновид ізокринної дії, але при цьому гормон, що утворюється однією клітиною, надходить у міжклітинну рідину і впливає на ряд клітин, розташованих у безпосередній близькості;
- юстакринна – різновид паракринної дії, коли гормон не потрапляє у міжклітинну рідину, а сигнал передається через плазматичну мембрану поруч розташованої іншої клітини;
- аутокринна дія, полягає в тому, що коли з клітини вивільняється гормон, то він впливає на цю ж клітину, змінюючи її функціональну активність;
- солінокринна дія, коли гормон з однієї клітини надходить у просвіт протоки і досягає в такий спосіб іншої клітини, здійснюючи на неї специфічний вплив (наприклад, деякі шлунково-кишкові гормони).

Синтез білкових гормонів, як і інших білків, знаходиться під генетичним контролем і типові клітини ссавців експресують гени, що кодують від 5000 до 10000 різних білків, а деякі високодиференційовані клітини – до 50000 білків. Будь-який синтез білка починається з транспозиції сегментів ДНК, потім транскрипції, посттранскрипційного процесингу, трансляції, посттрансляційного процесингу і модифікації. Багато поліпептидних гормонів синтезуються у формі великих попередників-прогормонів (проінсулін, проглюкагон, пропіомеланокортин і ін.). Конверсія прогормонів у гормони здійснюється в апараті Гольджі.

Класифікація гормонів за хімічною природою

По хімічній природі гормони поділяються на білкові, стероїдні (або ліпідні) і похідні амінокислот.

Білкові гормони підрозділяють на пептидні: АКТГ, соматотропний (СТГ), меланоцитстимулюючий (МСТГ), пролактин, паратгормон, кальцитонін, інсулін, глюкагон і протеїдні – глюкопротеїди: тиреотропний (ТТГ), фолікулостимулюючий (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ), тироглобулін. Гіпофізарні

гормони і гормони шлунково-кишкового тракту належать до олігопептидів, або малих пептидів.

До стероїдних (ліпідних) гормонів відносяться кортикостерон, кортизол, альдостерон, прогестерон, естрадіол, естріол, тестостерон, що секретуються корою наднирників і статевими залозами. До цієї групи можна віднести і стероли вітаміну Д – кальцитріол. Похідні арахідонової кислоти, як уже зазначалося, простагландини відносяться до групи ейкозаноїдів.

Адреналін і норадреналін, синтезовані в мозковому шарі наднирника й інших хромафільних клітинах, а також тиреоїдні гормони є похідними амінокислоти тирозину. Білкові гормони гідрофільні і можуть переноситися кров'ю як у вільному, так і в частково зв'язаному з білками крові стані. Стероїдні і тиреоїдні гормони ліпофільні (гідрофобні), відрізняються невеликою розчинністю, основна їхня кількість циркулює в крові в зв'язаному з білками стані.

Гормони здійснюють своя біологічну дія зв'язуючись з рецепторами – інформаційними молекулами, що трансформують гормональний сигнал у гормональну дію. Більшість гормонів взаємодіють з рецепторами, розташованими на плазматичних мембранах клітин, а інші гормони – з рецепторами, локалізованими внутрішньоклітинно, тобто з цитоплазматичним і ядерними ефектом.

ВЛАСТИВОСТІ ГОРМОНІВ

Особливий інтерес викликає здатність організму зберігати гормони в інактивному (недіяльному) стані. Гормони, будучи специфічними продуктами залоз внутрішньої секреції, не залишаються стабільними, а змінюються структурно і функціонально в процесі обміну речовин. Продукти перетворення гормонів можуть мати нові біокаталітичні властивості і відігравати визначну роль у процесі життєдіяльності: наприклад, продукти окислення адреналіну – дигідроадреналін, адренохром, є своєрідними каталізаторами внутрішнього обміну.

Робота гормонів здійснюється під контролем і в найтіснішому контакті з нервовою системою. Роль нервової системи в процесах гормоноутворення вперше була доведена на початку ХХ ст. російським ученим Н.А.Миславським, що вивчав нервову регуляцію діяльності залоз внутрішньої секреції. Ним був відкритий нерв, що підсилює секрецію гормону щитовидної залози; його учневі М.Н.Чебоксарову належить (1910 р.) аналогічне відкриття у відношенні гормонів наднирників. І.П.Павлов і його учні показали величезне регулююче значення кори великих півкуль головного мозку в гормоноутворенні.

Специфічність фізіологічної дії гормонів є відносною і залежить від стану організму, як цілого. Велике значення має зміна складу середовища в якому діє гормон, зокрема, збільшення або зменшення концентрації іонів водню, сульфгідрильних груп, солей калію і кальцію, вміст амінокислот і інших продуктів обміну речовин, що впливають на реактивність нервових закінчень і взаємини гормонів з ферментними системами. Так, дія гормону кори наднирників на нирки і серцево-судинну систему в значній мірі визначається вмістом хлористого натрію в крові. Співвідношення між кількістю активної і

неактивної форм адреналіну визначається вмістом аскорбінової кислоти в тканинах.

Доведено, що гормони знаходяться в тісній залежності від умов зовнішнього середовища, вплив якого контролюється рецепторами нервової системи. Подразнення больових, температурних, зорових і ін. рецепторів впливає на виділення гормонів гіпофіза, щитовидної залози, наднирників й інших залоз. Складові компоненти їжі можуть слугувати, з однієї сторони джерелом структурного матеріалу для синтезу гормонів (йод, амінокислоти, стерини), а з іншої – шляхом зміни внутрішнього середовища і впливу на внутрішні рецептори можуть впливати на функцію залоз, що синтезують гормони. Так, встановлено, що вуглеводи переважно впливають на виділення інсуліну; білки – на утворення гормонів гіпофіза, статевих гормонів, гормонів кори наднирників, гормонів щитовидної залози; вітамін С – на функцію щитовидної залози і наднирників і т.д. Деякі хімічні речовини, що надходять до організму, можуть специфічно порушувати синтез гормонів.