

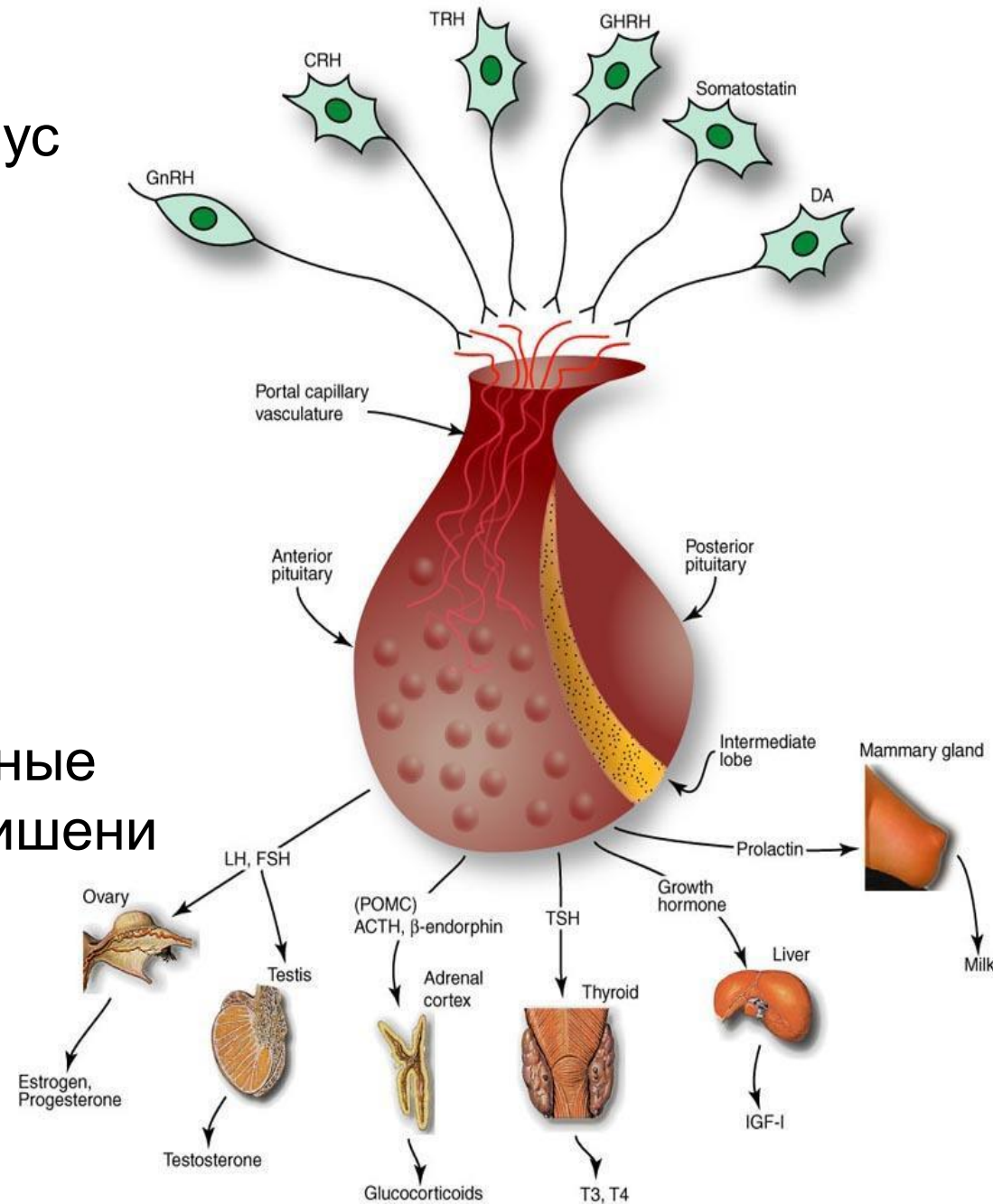
ГИПОТАЛАМО-
ГИПОФИЗАРНАЯ
СИСТЕМА.
ЭПИФИЗ

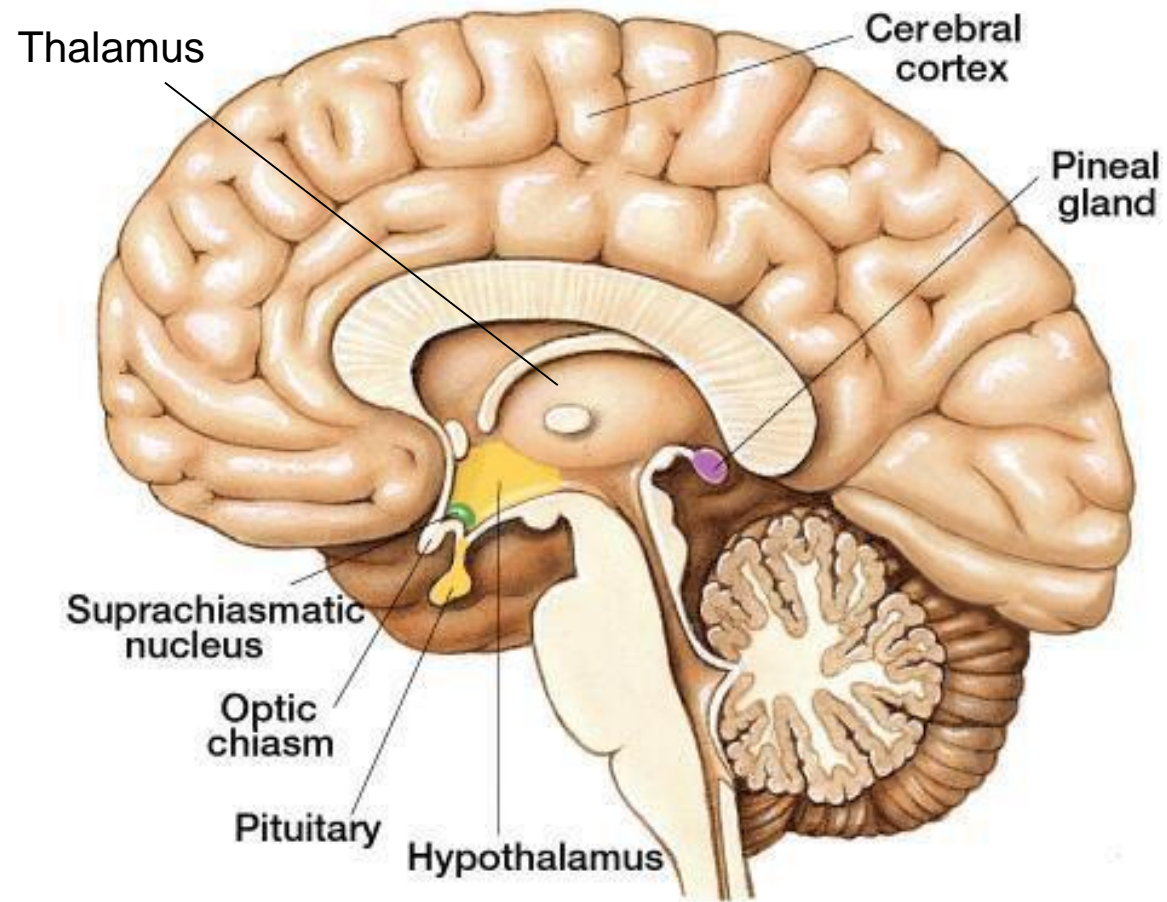
Иерархическая организация эндокринной системы

Гипоталамус

Гипофиз

Эндокринные
железы мишени

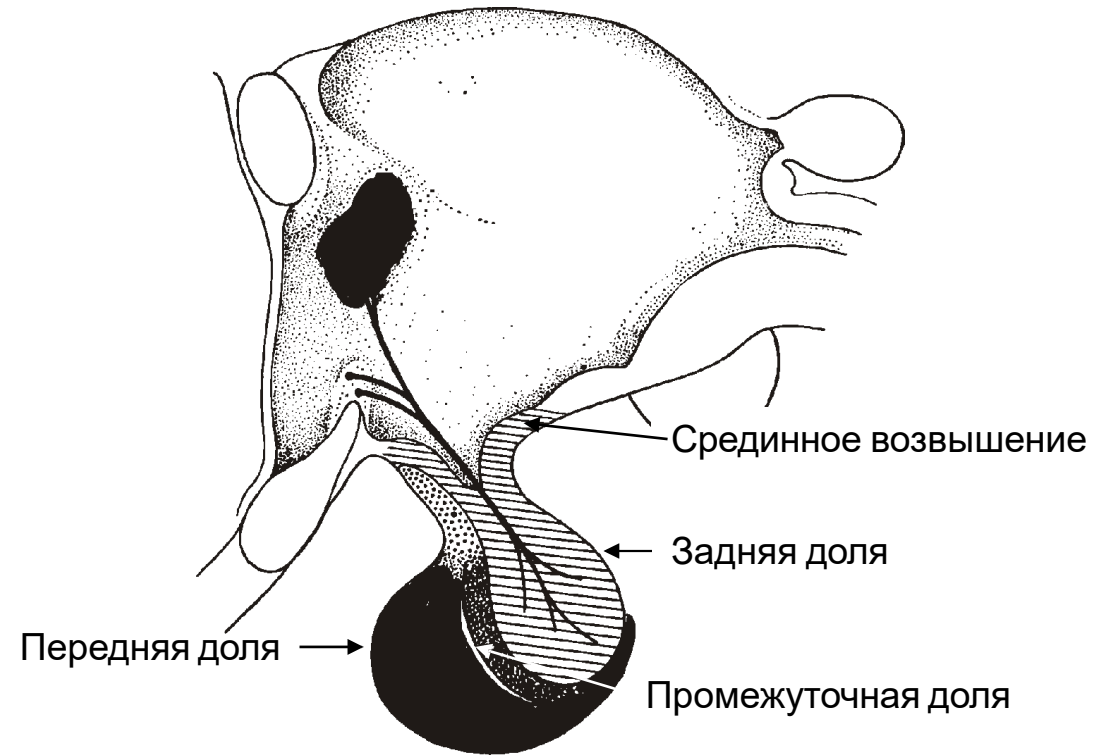




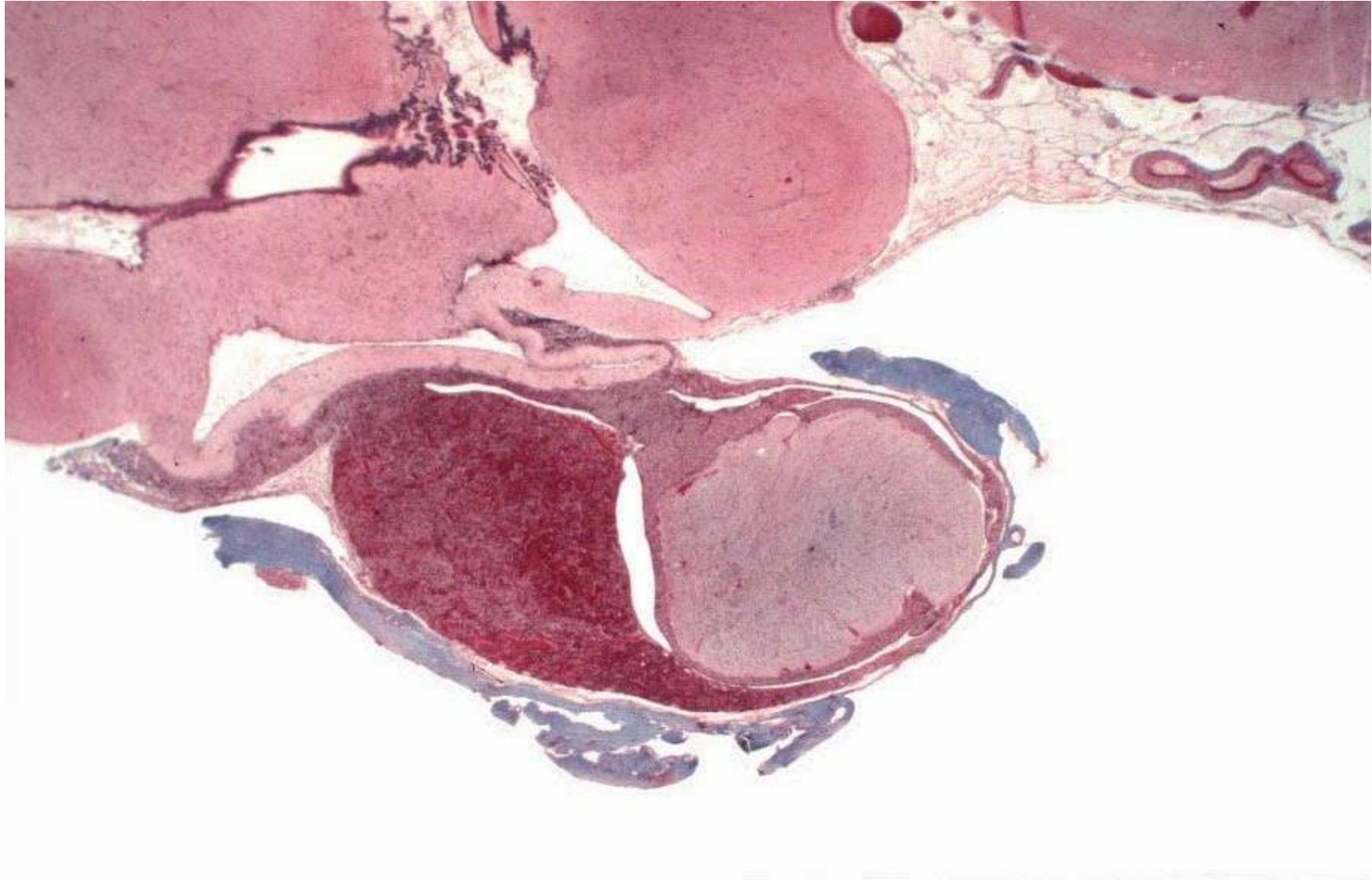
Гипофиз

анатомически имеет ножку и тело, *гистологически* подразделяется на адено- и нейрогипофиз.

Аденогипофиз. Стандартная эпителиальная эндокринная железа, состоит из передней и промежуточной долей и туберальной части ножки гипофиза. Эндокринные клетки локализуются по ходу капилляр с **фенестрированным эндотелием**.

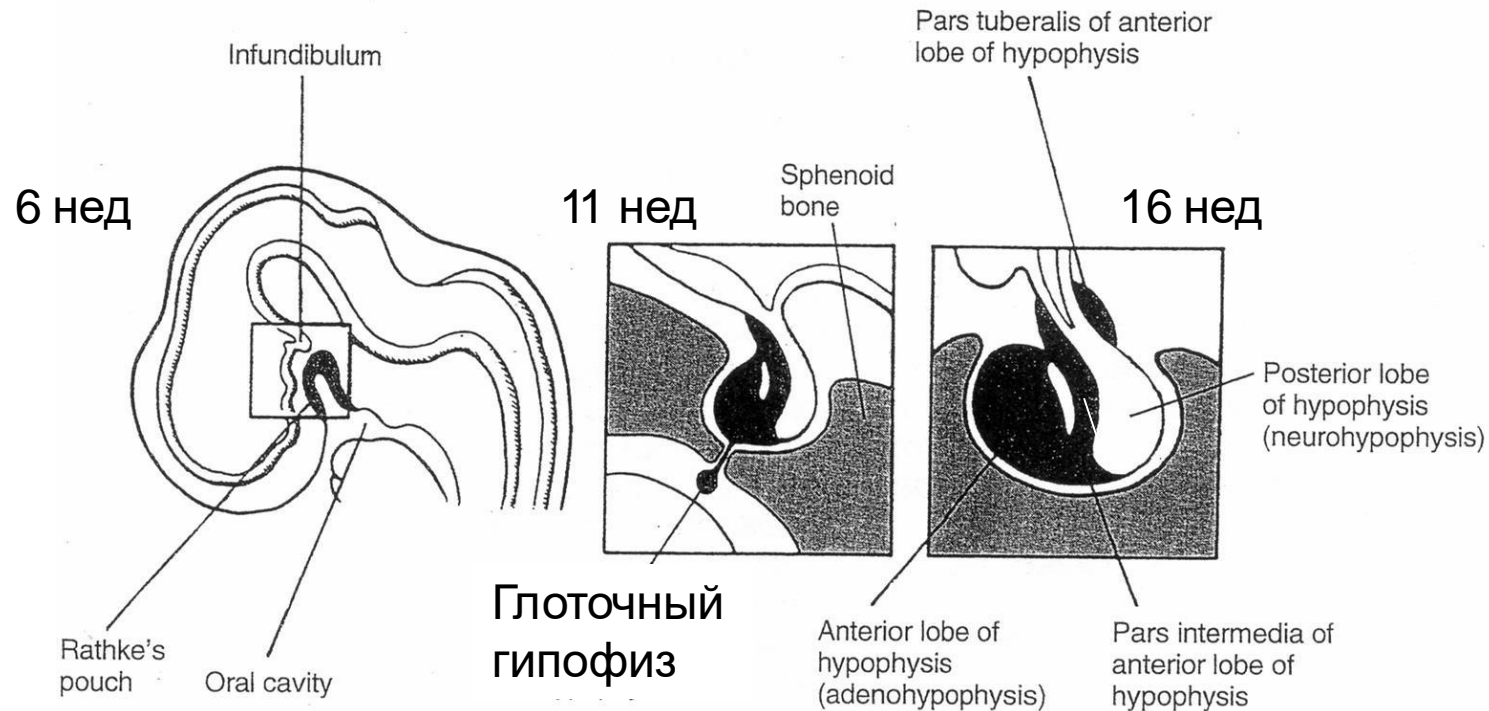


Нейрогипофиз включает в себя заднюю долю гипофиза, нейрогипофизарную часть ножки гипофиза и срединное возвышение гипоталамуса. Гистологически нейрогипофиз состоит из клеток нейроглии (*питуициты, модифицированные астроциты*), безмиелиновых нервных волокон гипоталамо-гипофизарного тракта с многочисленными варикозными расширениями аксонов и кровеносных капилляров с **фенестрированным эндотелием**.



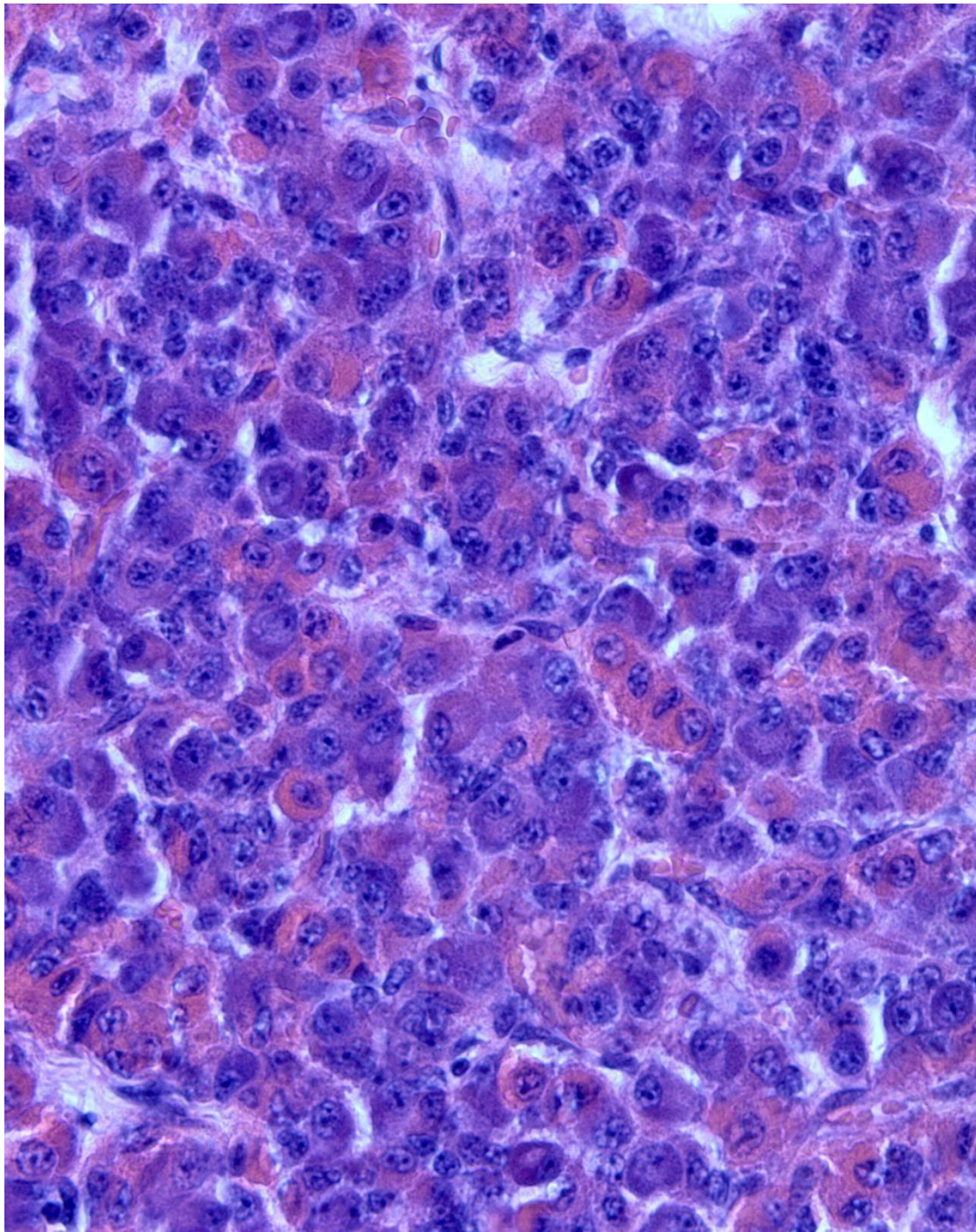
Развитие гипофиза

из двух зачатков — эктодермального (карман Ратке) и нейрогенного (*processus infundibularis*).



Карман Ратке. На 4–5-й неделе эктодермальный эпителий крыши ротовой бухты образует карман Ратке — вырост, направляющийся к мозгу. Из этого гипофизарного кармана развивается аденогипофиз (передняя, промежуточная и входящая в состав ножки гипофиза туберальная доли).

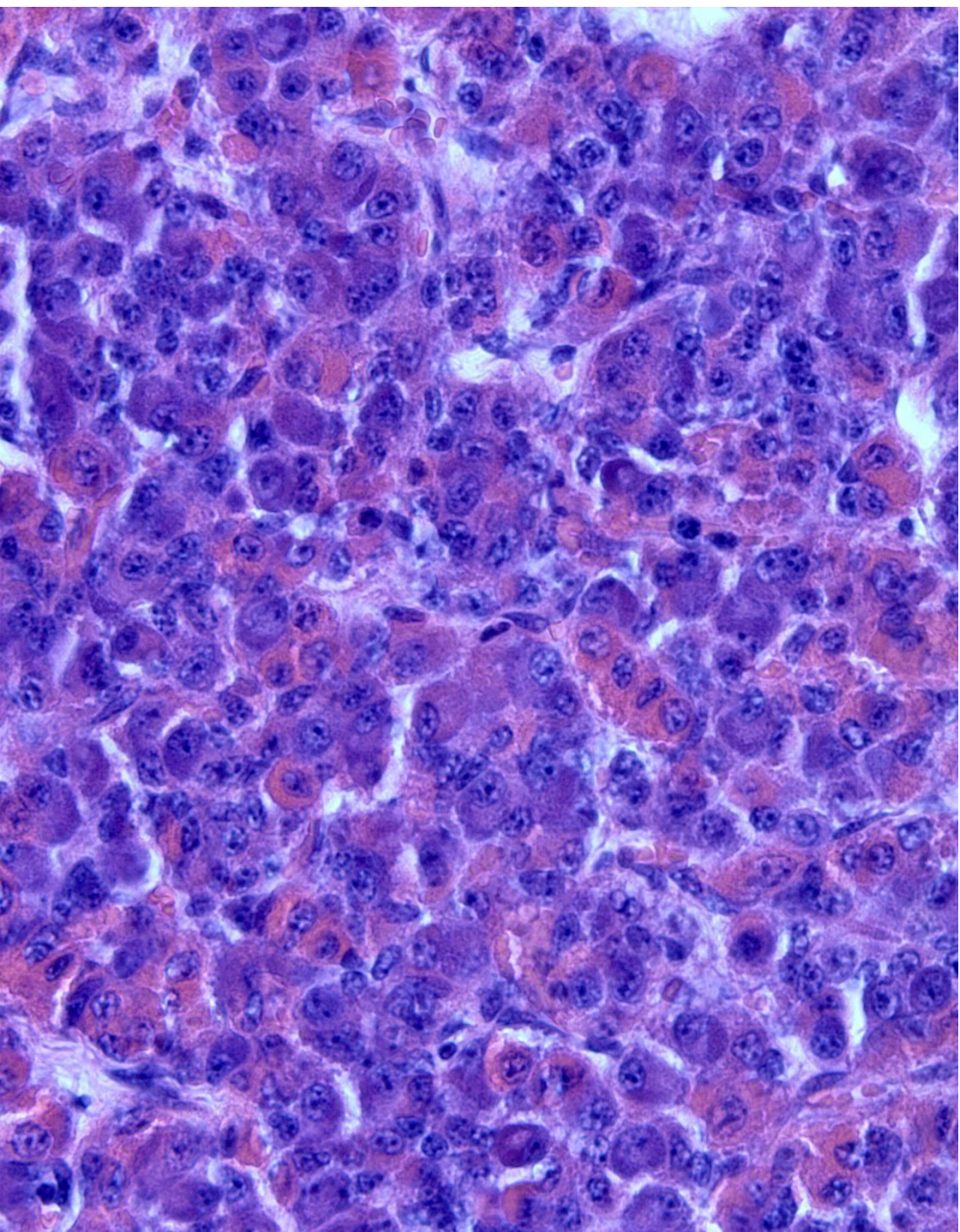
Processus infundibularis. Навстречу карману Ратке растёт выпячивание нейроэктодермы из дна третьего желудочка промежуточного мозга, дающее начало нейрогипофизу (задняя доля гипофиза, нейрогипофизарная часть ножки гипофиза и отчасти срединное возвышение).



Передняя доля аденогипофиза

Морфологическая классификация аденоцитов основана на связывании стандартных красителей (хромофильные и хромофобные клетки).

- Хромофильные [хорошо окрашивающиеся] клетки подразделяют по окрашиванию секреторных гранул на базофильные и оксифильные (ацидофильные) аденоциты.
- Хромофобные клетки [плохо окрашивающиеся] — камбиальный резерв.



Базофилы

Кортикотрофы экспрессируют ген проопиомеланокортина (один из гормонов **АКТГ**, адренокортикотропный гормон), содержат гранулы диаметром около 200 нм.

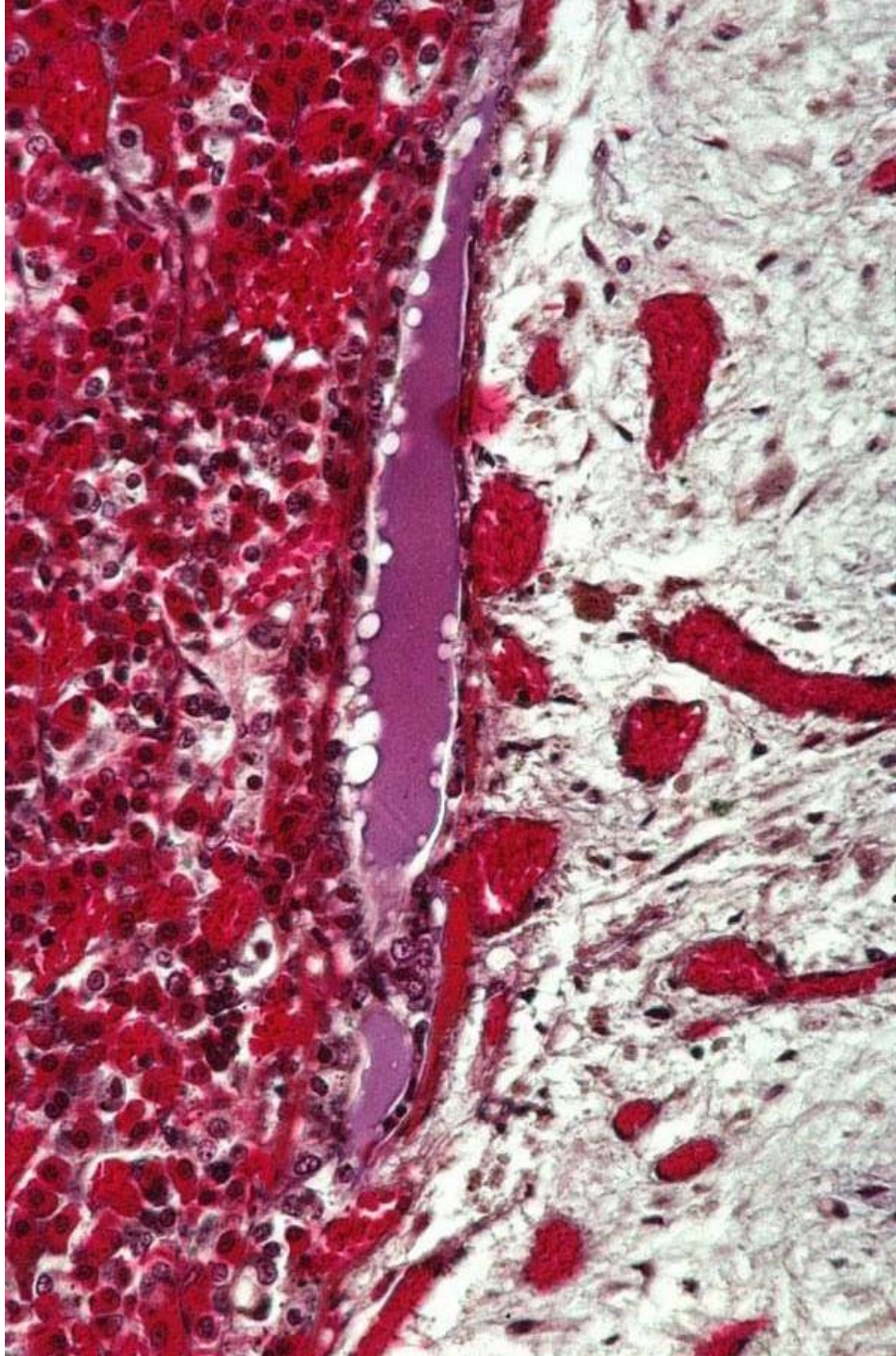
Тиротрофы синтезируют **ТТГ** (тиреотропный гормон), содержат мелкие (около 150 нм) гранулы.

Гонадотрофы секретируют **ЛГ** (лютеинизирующий гормон, лютропин) и **ФСГ** (фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин), размеры гранул варьируют от 200 до 400 нм.

Ацидофилы

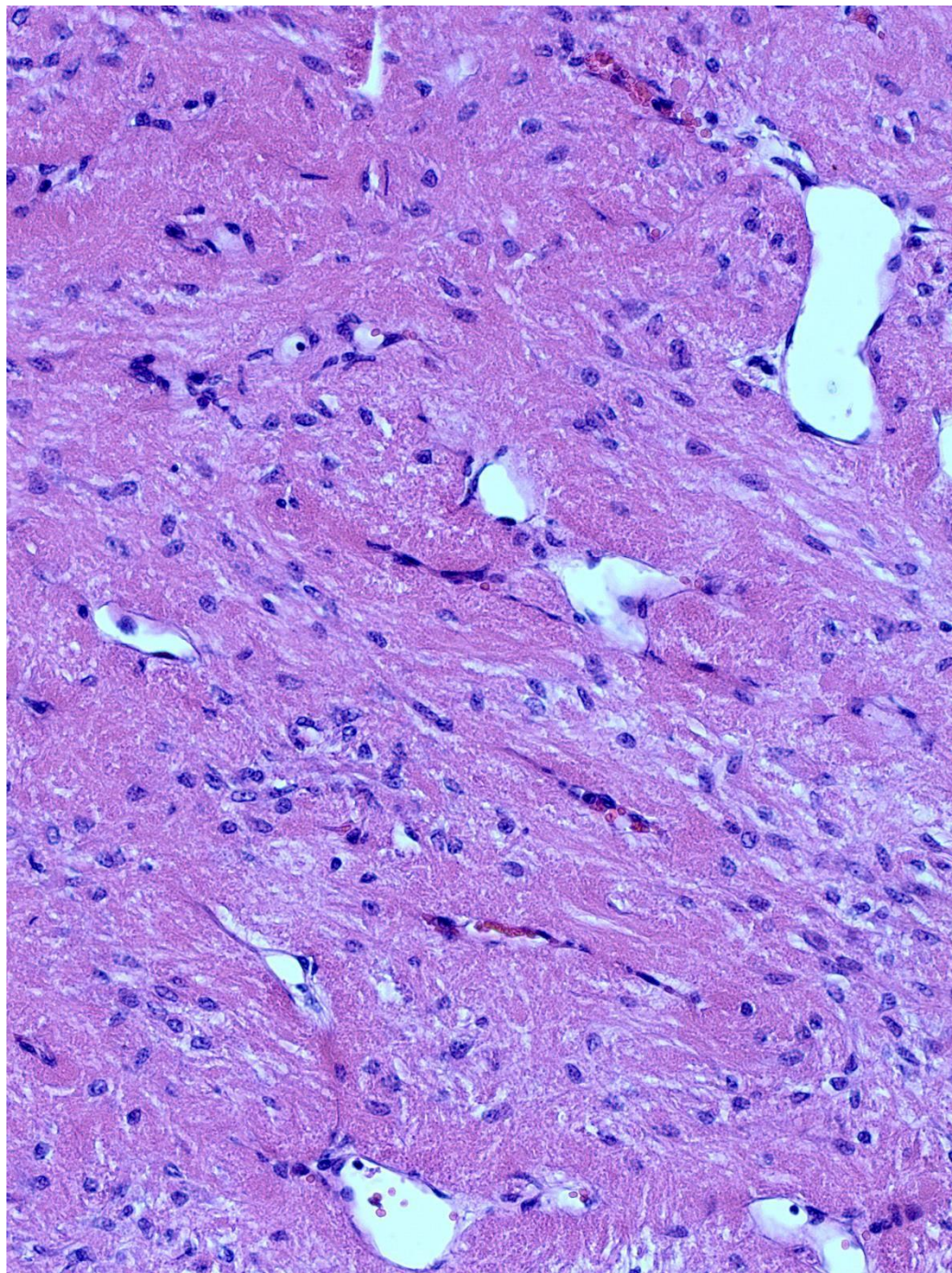
Соматотрофы секретируют **СТГ** (соматотропный гормон, соматотрофин, гормон роста), имеют гранулы диаметром до 400 нм.

Лактотрофы продуцируют пролактин (маммотропный гормон), содержат мелкие (около 200 нм) гранулы. При беременности и лактации величина гранул может достигать 600 нм.

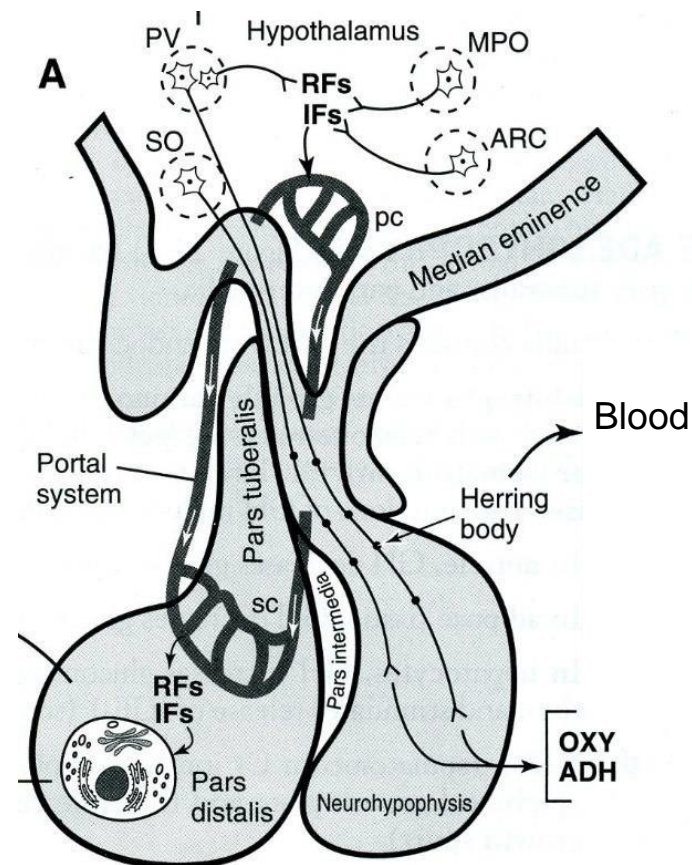


Средняя (промежуточная) доля гипофиза у человека рудиментарна, характеризуется присутствием кист, выстланных кубическими клетками и содержащими коллоид (кисты Ратке). Эти кисты являются остатками эктодермы кармана Ратке. Между кистами вдоль кровеносных капилляров расположены тяжи базофильных аденоцитов.

Туберальная доля состоит из тяжей эпителиальных клеток (базофильные аденоциты), между ними расположены гипофизарные воротные вены.



Нейрогипофиз состоит из питуицитов (модифицированные астроциты, экспрессия глиального фибриллярного кислого белка), кровеносных сосудов (фенестрированный эндотелий), аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта и их варикозных расширений. По ходу безмиелиновых аксонов гормоны накапливаются в варикозных утолщениях — накопительных секреторных везикулах — тельцах (Херринга).



Гипоталамо-гипофизарная система

Рилизинг гормоны (либерины, статины) — гормоны нейроэндокринных клеток **паравентрикулярного, дугообразного и предоптического ядер гипоталамуса**, мишенями которых являются эндокринные клетки аденогипофиза. К настоящему времени получены методами генной инженерии соматостатин, соматолиберин, гонадолиберин, тиролиберин и кортиколиберин.

Портальная система кровотока. Секреция рилизинг-гормонов в капилляры срединного возвышения гипоталамуса. Транспорт гормонов по воротным венам в аденогипофиз.

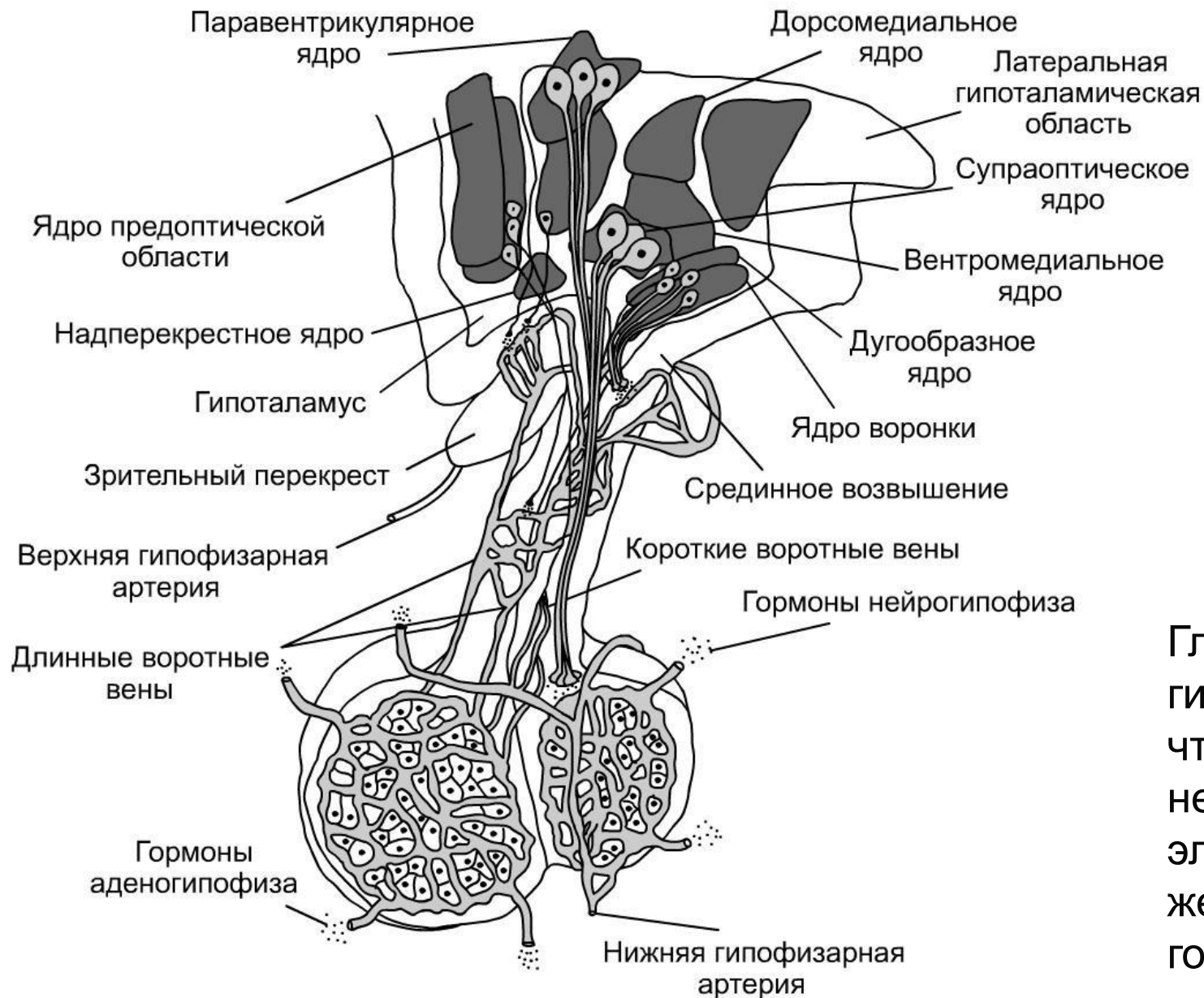
Аденогипофиз. Синтез тропных гормонов (АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, СТГ, маммотропный гормон).

Нейроэндокринные клетки **супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса** (синтез вазопрессина [антидиуретический гормон, АДГ], окситоцина, нейрофизина [транспортер гормонов]).

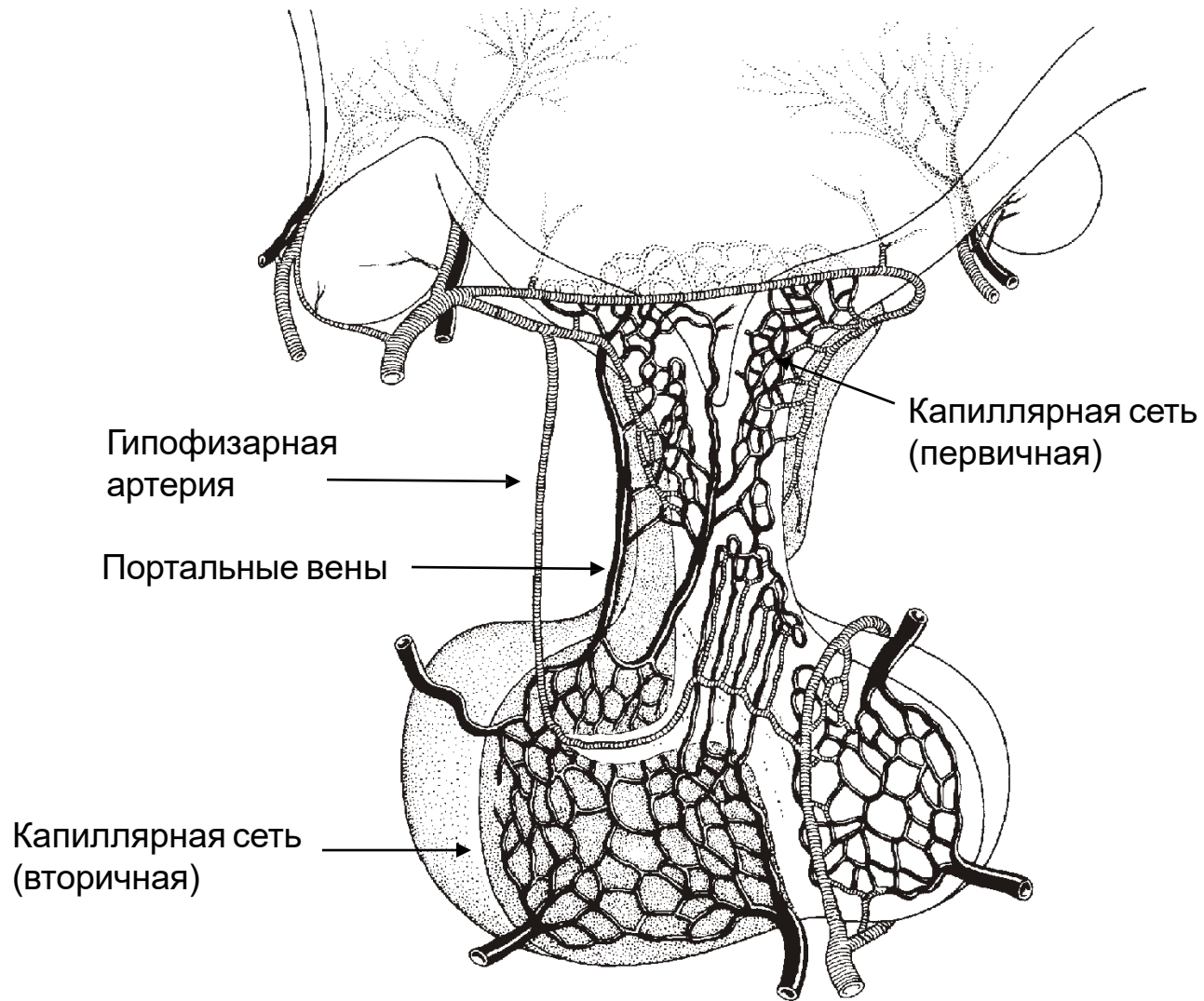
Гипоталамо-гипофизарный тракт (транспорт вазопрессина и окситоцина по аксонам нейроэндокринных клеток).

Задняя доля гипофиза. Секреция вазопрессина и окситоцина из терминалей аксонов в капилляры задней доли гипофиза.

Гипоталамо-гипофизарная система



Главная особенность клеток ядер гипоталамуса заключается в том, что они ведут себя и как обычные нейроны (генерируют электрические импульсы), и как железистые клетки (синтезируют гормоны).

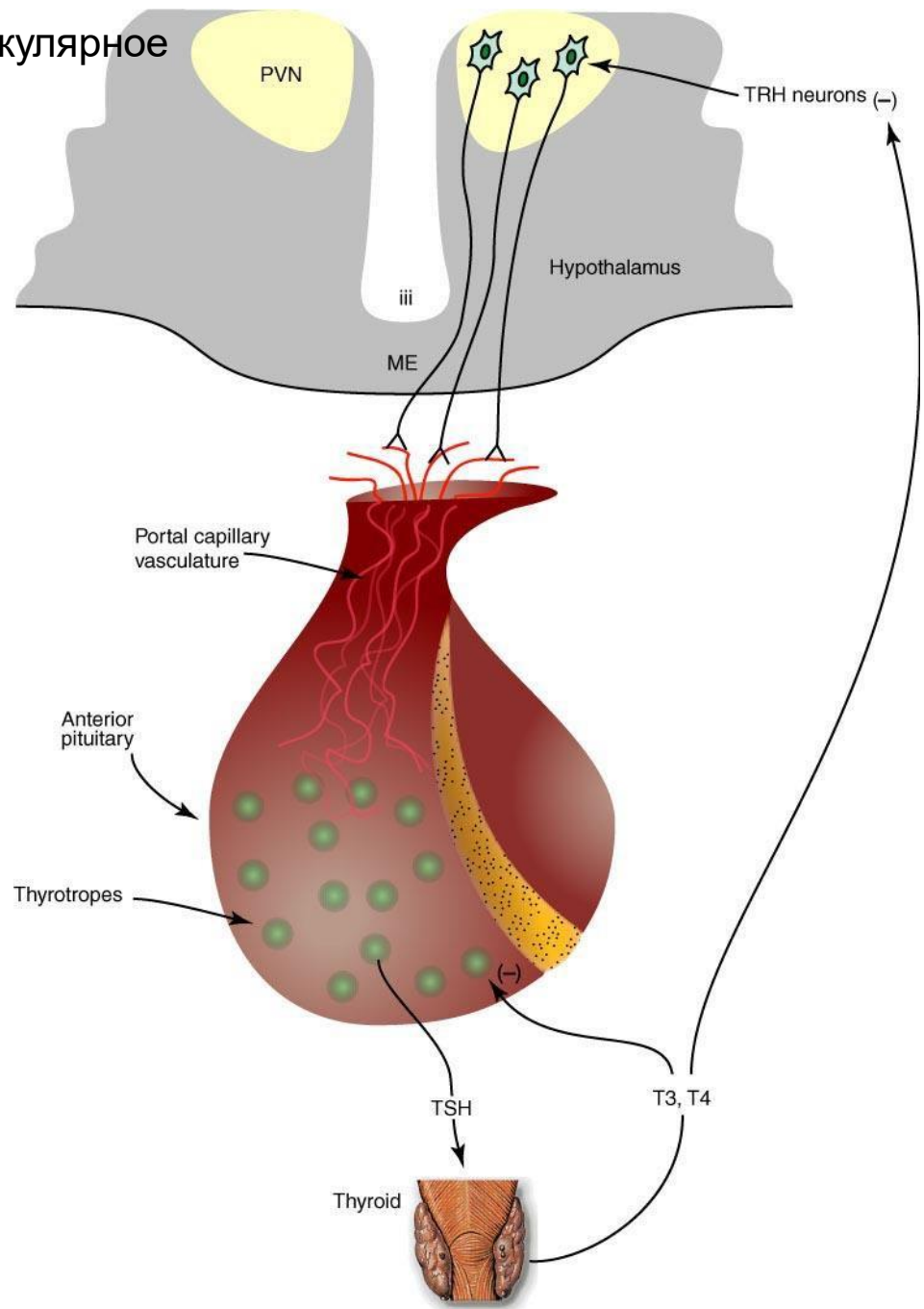


Портальная система кровотока между срединным возвышением и аденогипофизом состоит из первичной капиллярной сети (фенестрированный эндотелий), воротных вен туберальной части аденогипофиза и вторичной капиллярной сети (фенестрированный эндотелий) передней доли. Воротная система обеспечивает поступление к эндокринным клеткам аденогипофиза синтезируемых нейроэндокринными клетками гипоталамуса рилизинг-гормонов.

Гипоталамические рилизинг-гормоны и их эффекты на секрецию тропных гормонов аденогипофиза

Гипоталамический нейрогормон и его рецептор		Гипофизарный гормон	Эффект
Тиролиберин	G_q	ТТГ, пролактин	↑
Гонадолиберин	G_q	Гонадотропные (ФСГ, ЛГ)	↑
Дофамин	G_i	Гонадотропные (ФСГ, ЛГ), ТТГ, пролактин	↓
Кортиколиберин	G_s	АКТГ	↑
Соматолиберин	G_s	СТГ	↑
Соматостатин	G_i	СТГ, ТТГ, АКТГ	↓

Паравентрикулярное
ядро



Тиротрофы синтезируют тиреотропный гормон, секрецию ТТГ контролируют тиролиберин (стимуляция секреции), соматостатин и дофамин (ингибирование секреции).

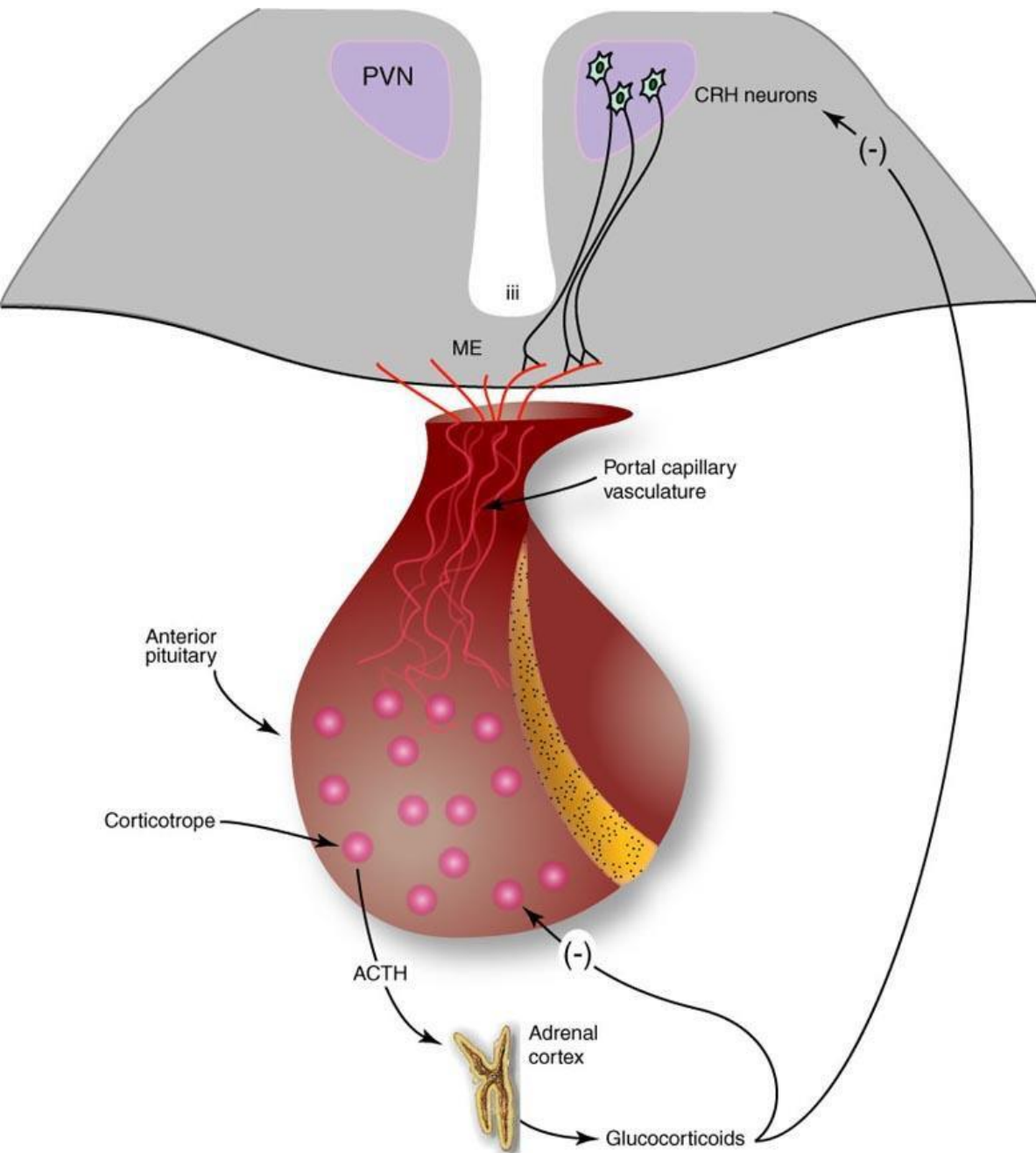
Мишени ТТГ:

ТТГ усиливает секрецию йодсодержащих гормонов фолликулярными клетками щитовидной железы.

Рецептор ТТГ – рецептор, связанный с G-белком.

Обратная связь:

Йодсодержащие гормоны ингибируют продукцию ТТГ и тиролиберина.



Кортикотрофы синтезируют адренокортикотропный гормон, секрецию АКТГ контролируют кортиколиберин (стимулирует) и соматостатин (ингибирует)

Мишени АКТГ:

АКТГ активирует митохондриальный фермент дисмолазу, конвертирующую холестерин в прегненолон, в клетках коры надпочечника. Далее в клубочковой, пучковой и сетчатой зонах надпочечника происходит синтез минералкортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов соответственно.

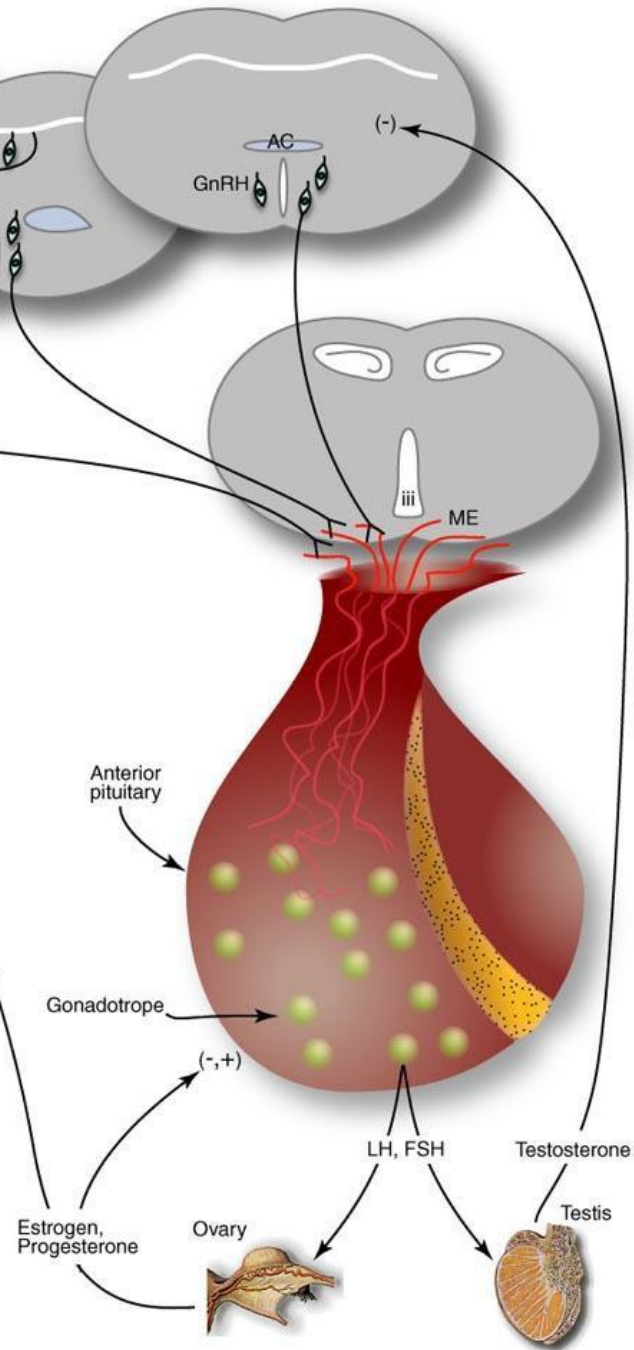
Рецептор АКТГ – рецептор, связанный с G-белком.

Обратная связь:

Глюкокортикоиды ингибируют продукцию АКТГ и кортиколиберина.

Передняя комиссура

Предоптическая область



Гонадотрофы синтезируют фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, секрецию ФСГ и ЛГ контролируют гонадолиберин (стимулирует) и дофамин (ингибирует)

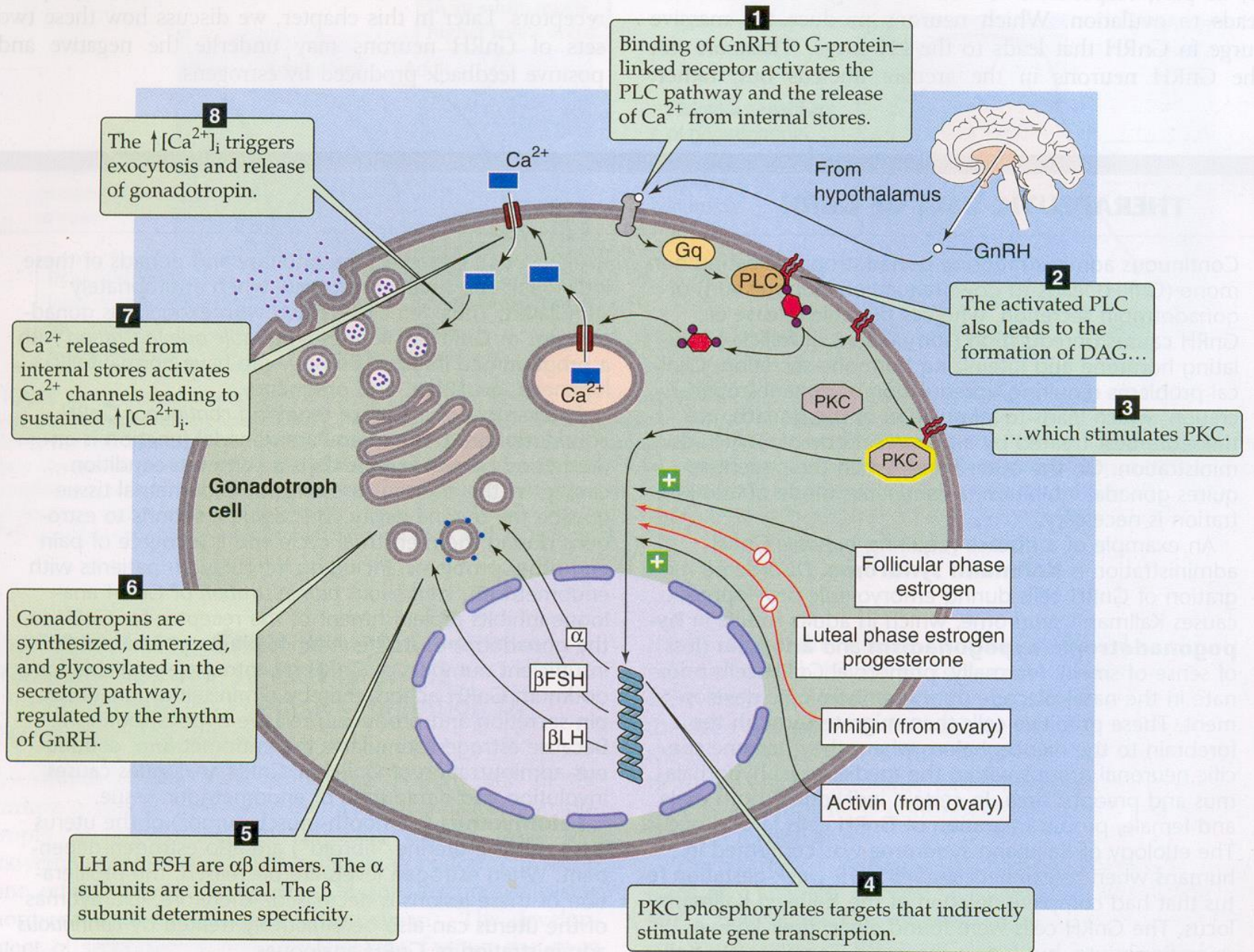
Мишени гормона:

У женщин ФСГ стимулирует секрецию эстрогенов фолликулярными клетками, ЛГ стимулирует секрецию андрогенов клетками внутренней теки, прогестерона клетками жёлтого тела.

У мужчин ФСГ стимулирует секрецию андроген-связывающего белка клетками Сертоли, ЛГ стимулирует секрецию андрогенов клетками Лейдига.

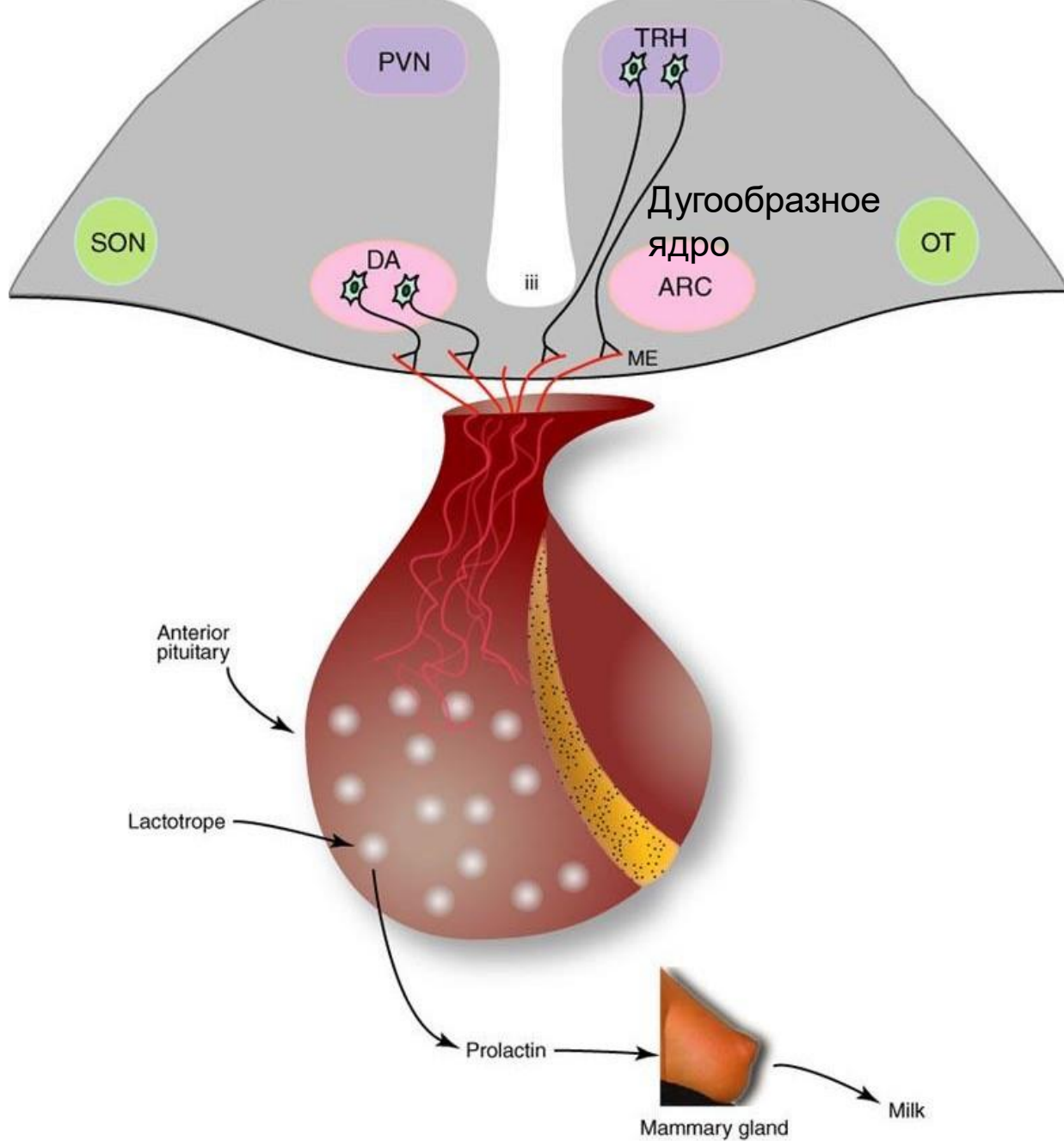
Рецепторы ФСГ и ЛГ – рецепторы, связанные с G-белком.

Гонадотропная клетка



В фолликулярную фазу оварияльного цикла при низком содержании эстрогенов гонадолиберин стимулирует синтез ФСГ, а при высоком содержании эстрогенов — синтез ЛГ. **Активин** из гранулёзы поддерживает секрецию ФСГ в фолликулярную фазу цикла.

В лютеиновую фазу оварияльного цикла на фоне высокой концентрации эстрогенов и прогестерона синтез гонадотропных гормонов блокируется. **Ингибин** из гранулёзы подавляют продукцию ФСГ в лютеиновую фазу цикла.



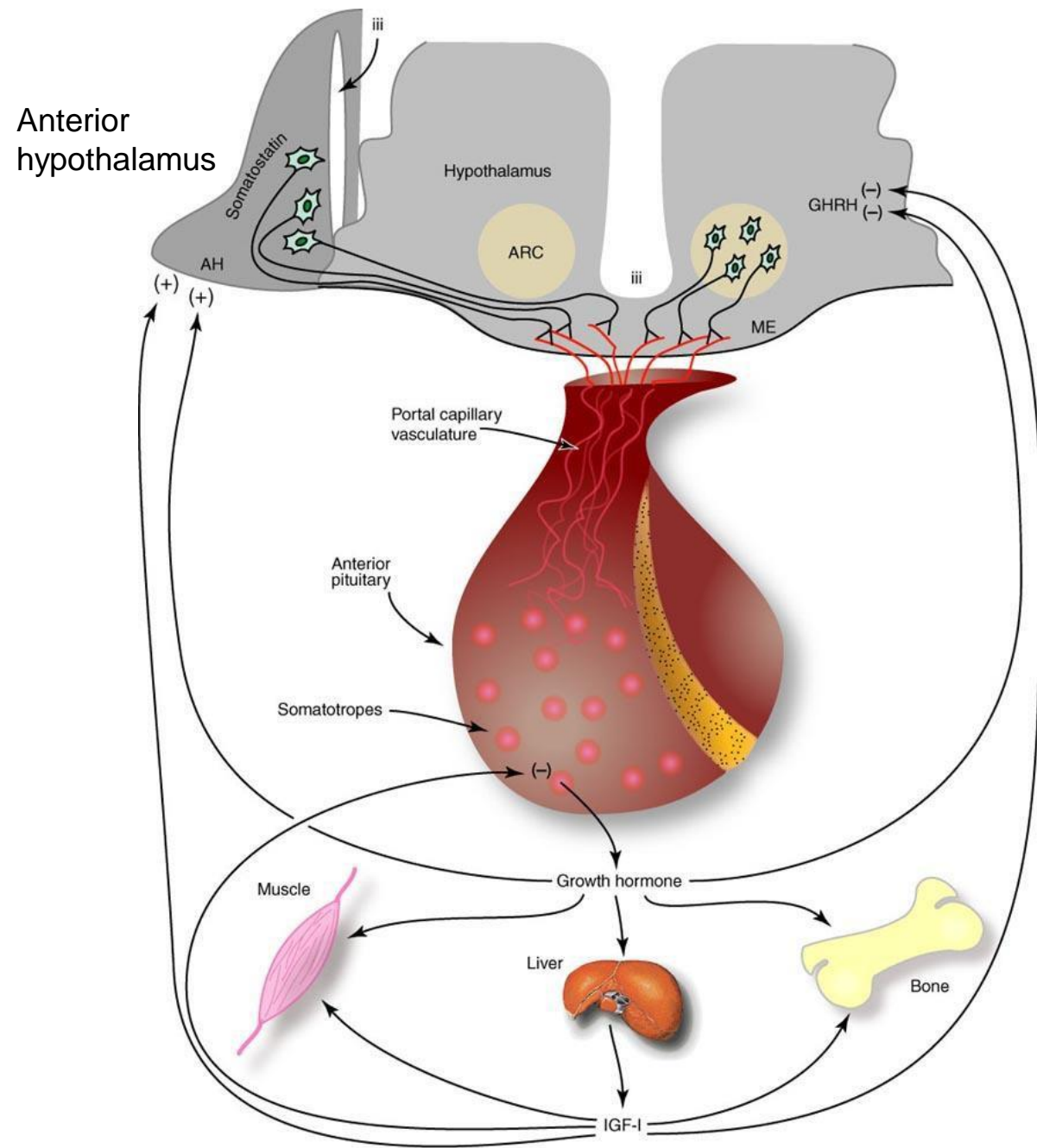
Лактотрофы синтезируют маммотропный гормон (пролактин), секрецию гормона контролируют тиролиберин (стимулирует) и дофамин (ингибирует)

Мишени гормона:

Эпителиальные клетки молочной железы (дифференцировка при беременности, лактация после родов).

Нейроэндокринные клетки гипоталамуса, синтезирующие гонадолиберин (пролактин тормозит секрецию гонадолиберина и блокирует овуляцию).

Рецептор пролактина – рецепторная тирозинкиназа.



Соматотрофы синтезируют гормон роста, секрецию СТГ контролируют соматолиберин (усиливает), соматостатин и соматомедин С (ингибируют)

Мишени гормона:

Гепатоциты. СТГ усиливает глюконеогенез (из молочной и пировиноградной кислот), усиливает расщепление гликогена, стимулирует секрецию IGF-1 (соматомедин С).

Хрящевая ткань. СТГ и IGF-1 активизируют синтез белка в хондроцитах эпифизарной пластинки (рост кости в длину).

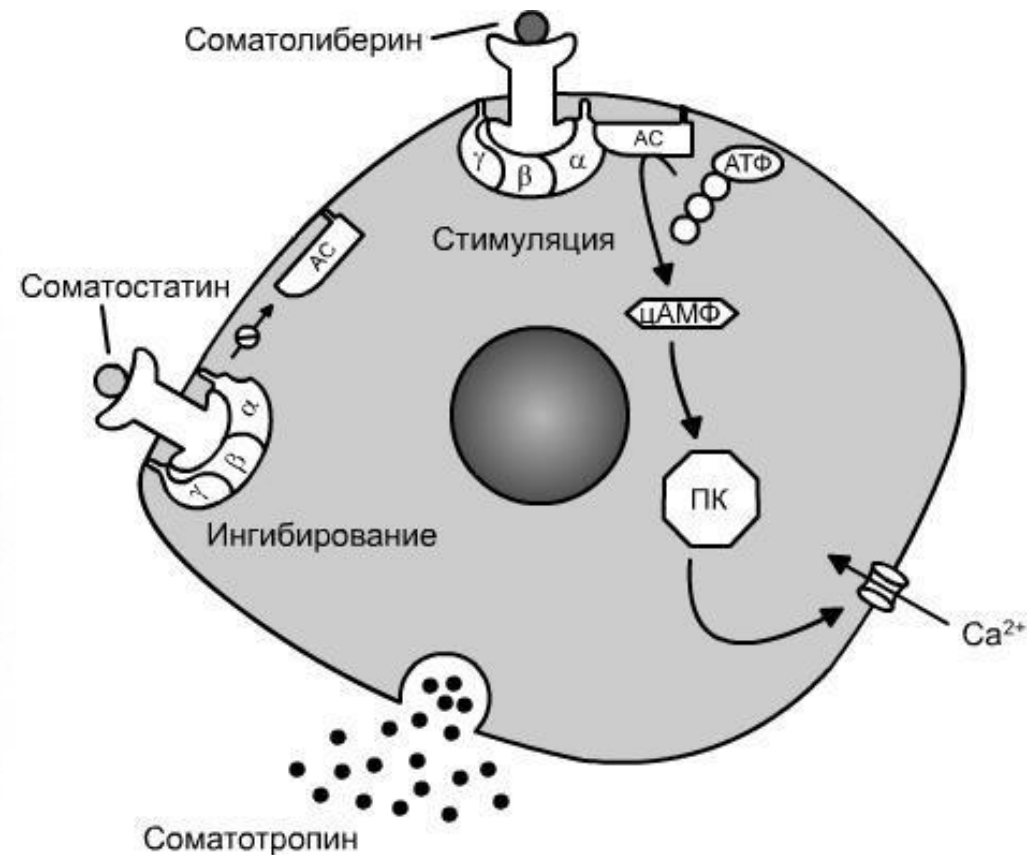
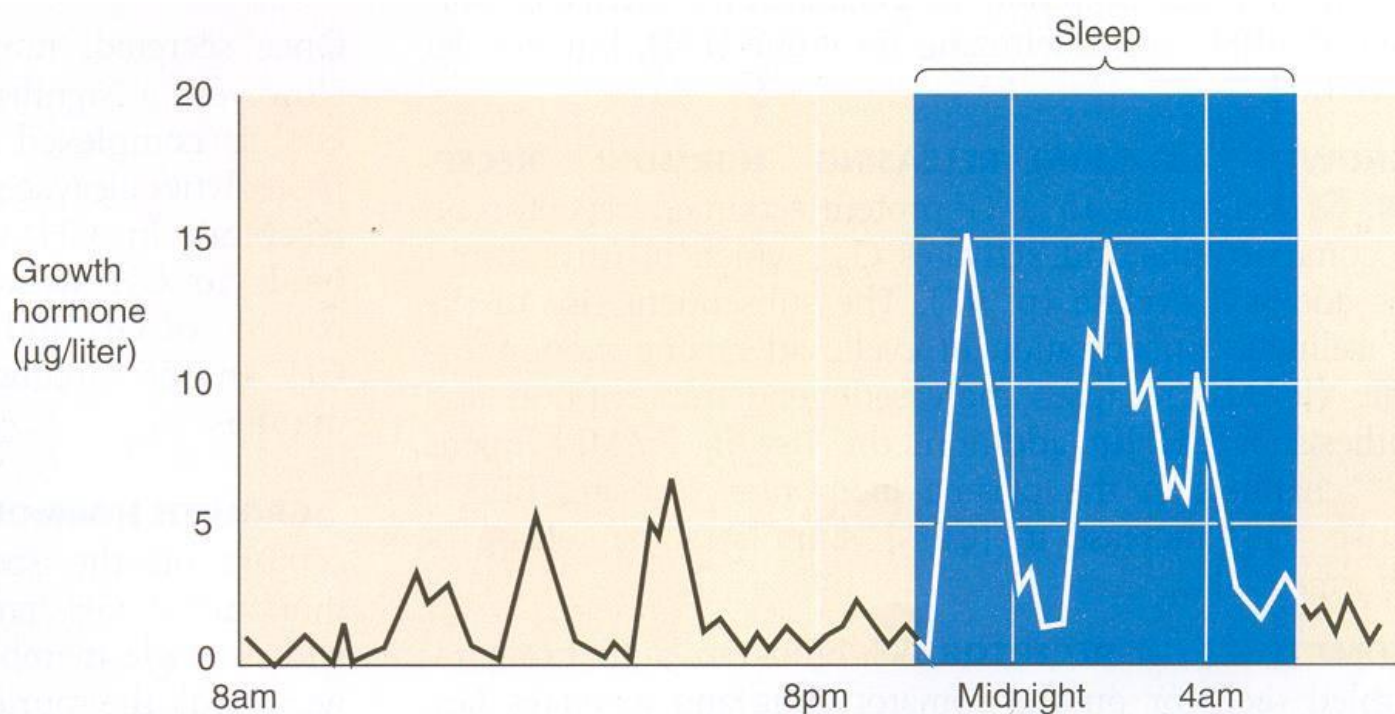
Мышечная ткань. СТГ и IGF-1 усиливают синтез белка.

Жировая ткань. СТГ усиливает липолиз.

Гипоталамус. СТГ и IGF-1 стимулируют секрецию соматостатина и блокируют секрецию соматолиберина.

Рецепторы СТГ ассоциированы с системой JAK-STAT.

Эффекты гормонов гипоталамуса на функциональную активность соматотрофа



Соматолиберин способствует секреции соматотропина, стимулируя увеличение концентрации цАМФ и Ca^{2+} в цитоплазме. Соматостатин, ингибируя аденилатциклазу и снижая концентрацию Ca^{2+} , подавляет секрецию СТГ.

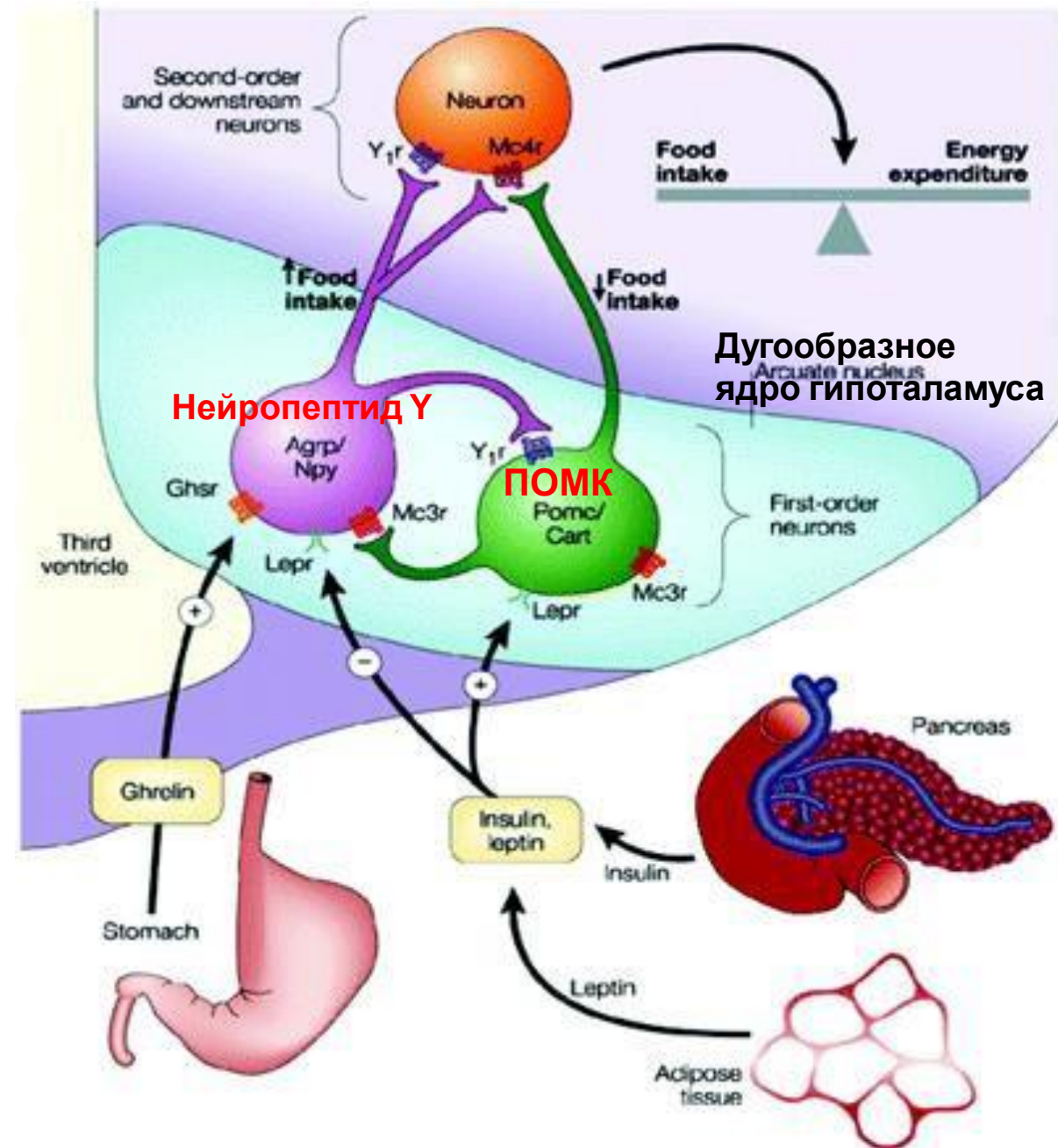
Физические упражнения, стресс, высокобелковая диета, голодание стимулируют секрецию СТГ.

Гормональная регуляция пищевого поведения

Лептин и инсулин стимулируют синтез проопио-меланокортина (**ПОМК**) и блокируют продукцию анаболического **нейропептида Y** (увеличение потребления пищи и накопления жира).

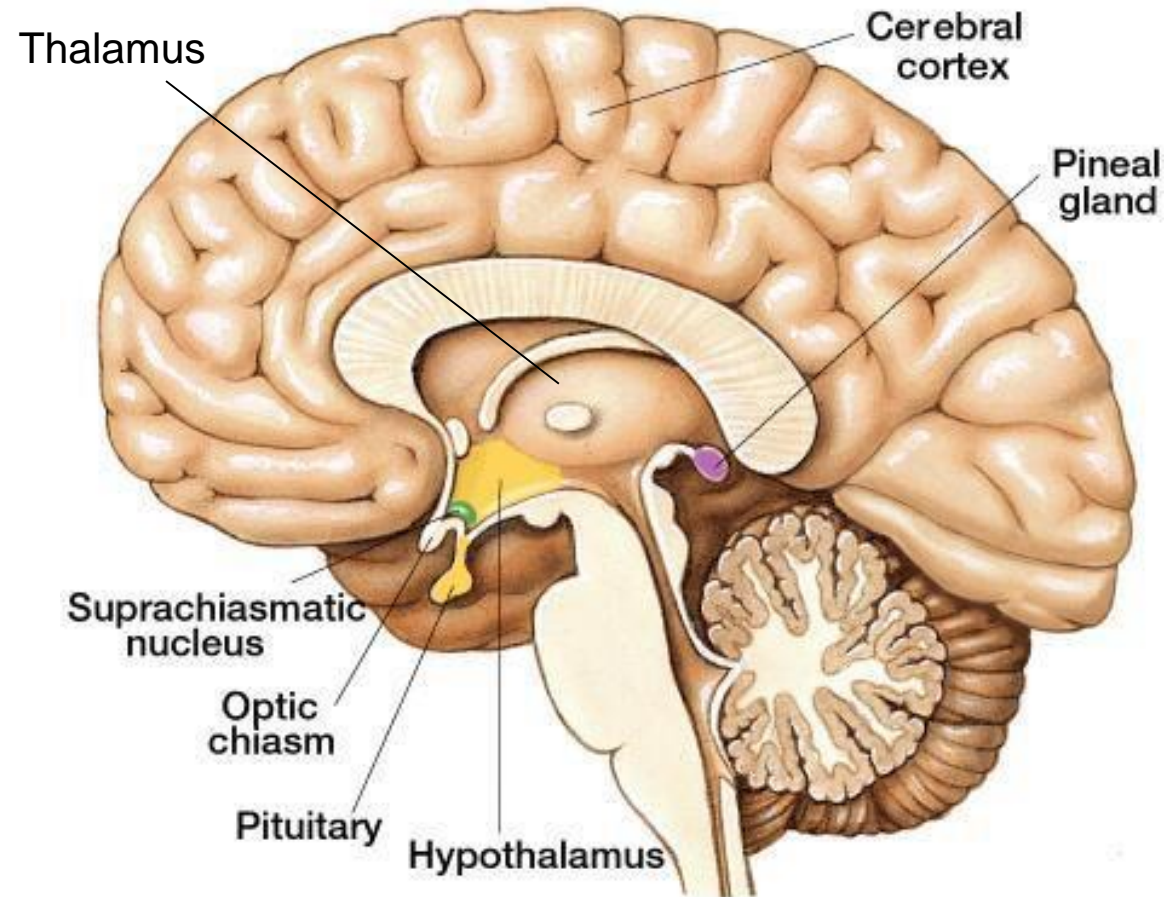
Меланоцитостимулирующие гормоны через рецепторы MC3R и MC4R вызывают чувство насыщения и снижает потребление пищи, что в конечном итоге ведёт к уменьшению веса. В ряде случаев тяжёлое ожирение обусловлено дефектами меланотропина и его рецепторов.

Грелин синтезируется в энтероэндокринных P/D1 клетках фундальных желез желудка и островковых E-клетках. Взаимодействует со связанным с G-белком рецептором GHSR в мембране нейронов, продуцирующих **нейропептид Y**, и клеток аденогипофиза, синтезирующих гормон роста. Активация этих клеток усиливает чувство голода и увеличение потребления пищи. Вакцина от ожирения (АТ к грелину).

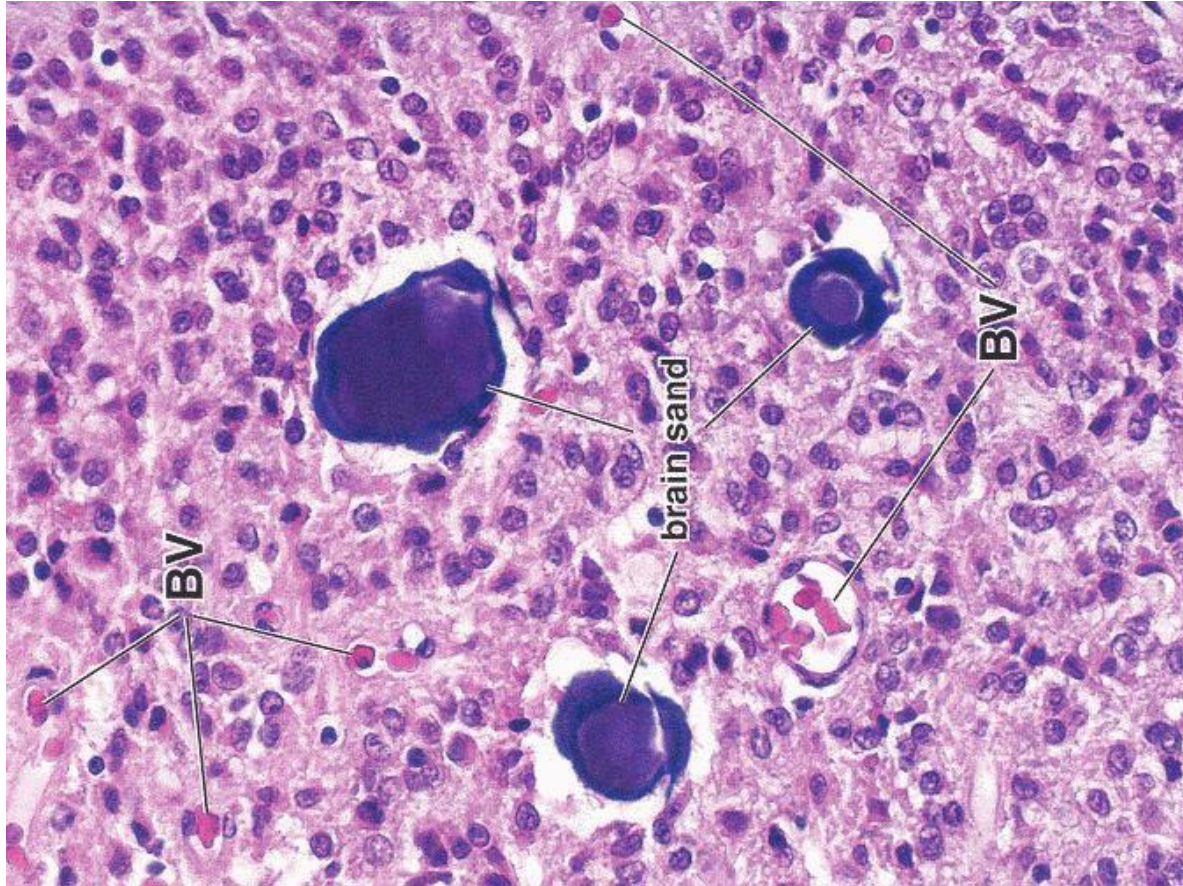


Эпифиз

Шишковидная железа — небольшой (5–8 мм) конической формы вырост промежуточного мозга, соединённый ножкой со стенкой III желудочка. Капсула образована соединительной тканью мягкой мозговой оболочки.



Гистология эпифиза



Строма железы

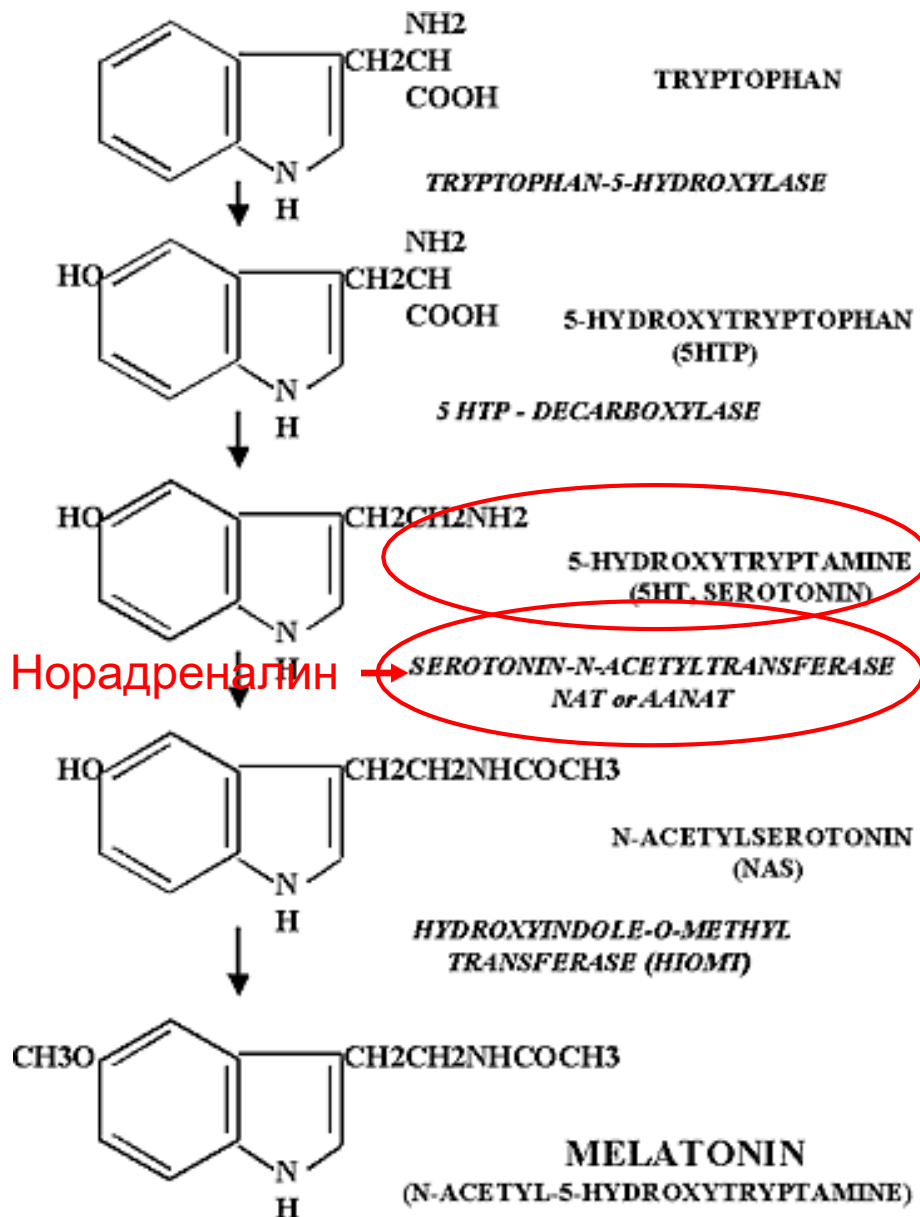
От капсулы отходят перегородки, содержащие многочисленные кровеносные сосуды и сплетения симпатических нервных волокон.

Паренхима органа состоит из пинеалоцитов и интерстициальных клеток. В интерстиции присутствуют отложения солей кальция, (*мозговой песок*). Кальцификация наступает после пубертата.

Пинеалоциты (модифицированные нервные клетки). Клетки имеют β -адренэргические рецепторы, содержат множество секреторных гранул. Многочисленные длинные отростки пинеалоцитов заканчиваются расширениями на капиллярах и среди клеток эпендимы.

Интерстициальные клетки (нейроглия) напоминают астроциты, имеют многочисленные ветвящиеся отростки.

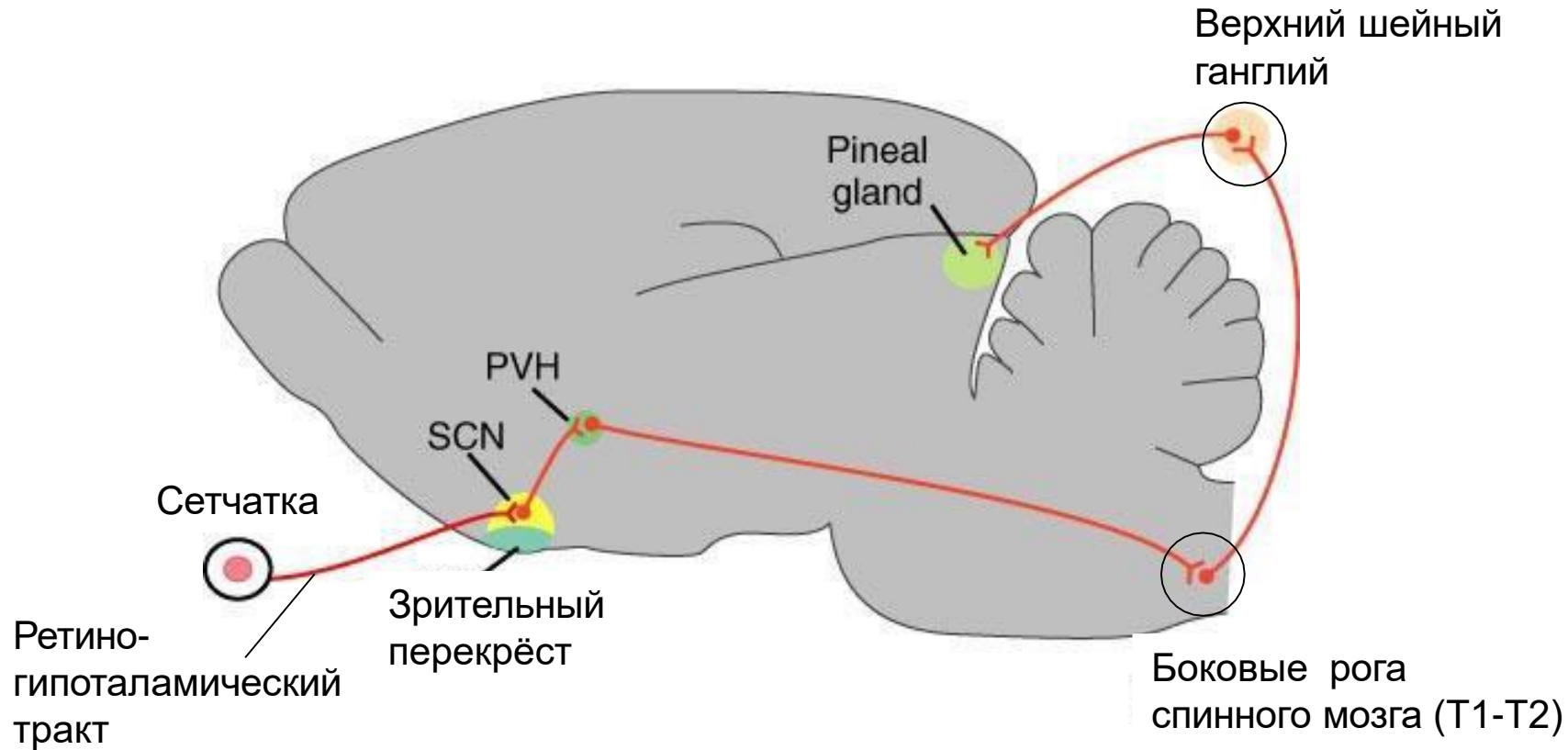
Мелатонин, синтез, рецепторы, мишени



- Мелатонин синтезируется и секретируется в цереброспинальную жидкость и в кровь преимущественно в ночные часы. Пик концентрации мелатонина в крови приходится между 2 и 4 ч. Секреция усиливается с 21 ч. и снижается в 7 ч.
- Рецепторы (MT1 и MT2) связаны с G-белком, ингибирующим аденилатциклазу.
- MT1 выявлены преимущественно в головном мозге; MT2 в сетчатке.
- Мелатонин влияет на высвобождение нейромедиаторов дофамина, серотонина, норадреналина, ацетилхолина → баланс в сторону парасимпатической нервной системы.
- Эффекты экзогенного мелатонина (седативный, анальгезирующий, противосудорожный).
- Мелатонин как антиоксидант прямо нейтрализует реактивные формы кислорода (например, в матриксе митохондрий) и активирует экспрессию антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза).

Околосуточный ритм

Многие процессы, в т.ч. гипоталамическая нейросекреция, подчиняются околосуточному ритму. **Изменения освещённости** через зрительный тракт оказывают влияние на разряды нейронов надперекрёстного ядра гипоталамуса.



Производство мелатонина стимулирует норадреналин из окончаний симпатических постганглионарных нейронов. Свет → сетчатка → n. suprachiasmaticus (SCN) → n. paraventricularis (PVH) → преганглионарный нейрон симпатического отдела → нейрон симпатического ганглия → шишковидная железа. **Свет ингибирует симпатическую стимуляцию эпифиза.**