

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

КАФЕДРА БИОЛОГИИ И ГИСТОЛОГИИ

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА.

**Центральные регуляторные образования
эндокринной системы**

APUD-система

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ



**Учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического,
медико-профилактического и стоматологического факультетов**

СОСТАВИТЕЛИ :

- доцент Л.А. Акоева
- доцент Л.С. Таболова
- старший преподаватель Л.А. Гиреева

Методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям и самостоятельной работы студентов лечебного, и педиатрического, стоматологического, медико-профилактического факультетов. Структура и содержание пособия соответствуют типовой и рабочей программам по гистологии, цитологии и эмбриологии, полностью отражают объем требований при изучении дисциплины.

Рецензенты:

Заведующая кафедрой анатомии человека с топографической анатомией и оперативной хирургией, кандидат медицинских наук, доцент Тотоева О.Н.

Главный внештатный специалист по судебной медицине МЗ РСО-А, врач высшей категории, к.м.н., доцент Олейник Н.Г.

СОДЕРЖАНИЕ

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА	3
ГОРМОНЫ. ХИМИЯ ГОРМОНОВ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ. ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ.....	8
ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА	10
ФОРМИРОВАНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ НЕЙРОСЕКРЕТОРНОЙ СИСТЕМЫ.....	10
НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫЕ КЛЕТКИ.....	12
ОТДЕЛЫ ГИПОТАЛАМУСА.....	15
ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА.....	18
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ.....	22
ГИПОФИЗ	22
РАЗВИТИЕ ГИПОФИЗА.....	23
МОРФОЛОГИЯ ГИПОФИЗА.....	27
ГОРМОНЫ АДЕНОГИПОФИЗА.....	28
СРЕДНЯЯ ЧАСТЬ АДЕНОГИПОФИЗА И ЕЁ ГОРМОНЫ.....	37
НЕЙРОГИПОФИЗ.....	39
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ.....	40
ЭПИФИЗ	42
РАЗВИТИЕ ЭПИФИЗА.....	43
СТРОЕНИЕ И ГОРМОНЫ ЭПИФИЗА.....	44
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ.....	45
APUD-система	47
ЛИТЕРАТУРА	60

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Эндокринная система — система регуляции деятельности внутренних органов посредством гормонов, выделяемых эндокринными клетками непосредственно в кровь, либо диффундирующих через межклеточное пространство в соседние клетки.

Эндокринная система координирует и регулирует деятельность практически всех органов и систем организма, обеспечивает его адаптацию к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, сохраняя постоянство внутренней среды, необходимое для поддержания нормальной жизнедеятельности данного индивидуума. Имеются чёткие указания на то, что осуществление перечисленных функций нейроэндокринной системы возможно только в тесном взаимодействии с иммунной системой.

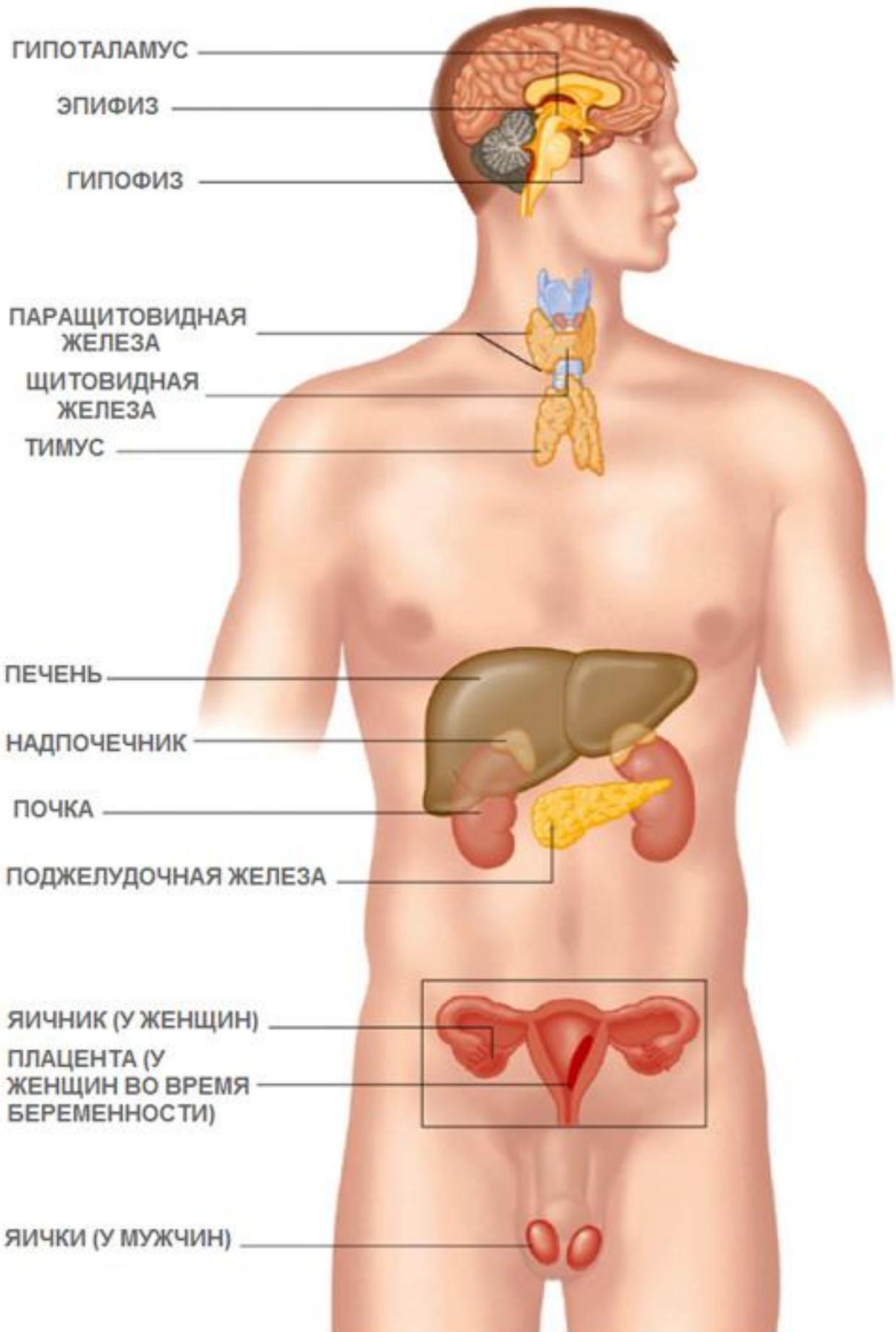
Эндокринная система делится на glandулярную эндокринную систему (или glandулярный аппарат), в которой эндокринные клетки собраны вместе и формируют железу внутренней секреции, и диффузную эндокринную систему. Железа внутренней секреции производит glandулярные гормоны, к которым относятся все стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы и многие пептидные гормоны. Диффузная эндокринная система представлена рассеянными по всему организму эндокринными клетками, продуцирующими гормоны, называемые агlandулярными — (за исключением кальцитриола) пептиды. Практически в любой ткани организма имеются эндокринные клетки.

Функции эндокринной системы

- Принимает участие в гуморальной (химической) регуляции функций организма и координирует деятельность всех органов и систем.
- Обеспечивает сохранение гомеостаза организма при меняющихся условиях внешней среды.
- Совместно с нервной и иммунной системами регулирует:
 1. рост;
 2. развитие организма;
 3. его половую дифференцировку и репродуктивную функцию;
 4. принимает участие в процессах образования, использования и сохранения энергии.

В совокупности с нервной системой гормоны принимают участие в обеспечении:

- эмоциональных реакций;
- психической деятельности человека.



Гландулярная эндокринная система

Эндокринная система представлена железами внутренней секреции, осуществляющими синтез, накопление и высвобождение в кровоток различных биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов и других). Классические железы внутренней секреции: эпифиз, гипофиз, щитовидная, паращитовидная железы, островковый аппарат поджелудочной железы, корковое и мозговое вещество надпочечников, яички, яичники относят к glandулярной эндокринной системе. В glandулярной системе эндокринные клетки сконцентрированы в пределах одной железы. Центральная нервная система принимает участие в регуляции процесса секреции гормонов всех эндокринных желез, а гормоны по механизму обратной связи влияют на функцию ЦНС, модулируя её активность и состояние. Нервная регуляция деятельности периферических эндокринных функций организма осуществляется не только посредством тропных гормонов гипофиза (гипофизарные и гипоталамические гормоны), но и через влияние автономной (или вегетативной) нервной системы. Кроме того, в самой центральной нервной системе секретируется определённое количество биологически активных веществ (моноаминов и пептидных гормонов), многие из которых также секретируются эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта. Железы внутренней секреции (эндокринные железы) — органы, которые вырабатывают специфические вещества и выделяют их непосредственно в кровь или лимфу. Этими веществами являются гормоны — химические регуляторы, необходимые для жизни. Эндокринные железы могут быть как самостоятельными органами, так и производными эпителиальных (пограничных) тканей. К железам внутренней секреции относятся следующие железы:

- Щитовидная железа
- Паращитовидные железы
- Вилочковая железа (тимус)
- Надпочечники
- Параганглии
- Половые железы—яички и яичники
- Инкреторная часть поджелудочной железы.
- Гипоталамо-гипофизарная система (гипоталамус, гипофиз).
- Эпифиз

ГОРМОНЫ. ХИМИЯ ГОРМОНОВ

Гормоны - химические соединения, обладающие высокой биологической активностью. В малых количествах они дают значительный физиологический эффект. Гормоны контролируют (активизируют и тормозят) важнейшие процессы организма: активность генов, процессы онтогенеза, рост и развитие тканей, размножение, формирование пола. Влияя на ствол головного мозга (средний, промежуточный мозг) через ретикулярную формацию и лимбическую систему, они изменяют тонус коры больших полушарий.

Гормон передаёт информацию в форме химического соединения, действующего на чувствительные к нему органы-мишени. Восприятие информации в этих органах возможно благодаря белковым молекулам-рецепторам, расположенным в мембранах и органоидах клеток. Они распознают и связывают определённый гормон. В результате взаимодействия с гормоном в мембране, ферментах,

генетическом аппарате клетки возникают изменения, обуславливающие его влияние. Если не осуществилось взаимодействие гормона с рецепторами органа-мишени, он расщепляется в печени, почках и лёгких.

По физиологическому действию гормоны подразделяются на: пусковые (гормоны гипофиза, эпифиза, гипоталамуса) - воздействуют на другие железы внутренней секреции.

Исполнители - воздействуют на отдельные процессы в тканях и органах - орган реагирующий на данный гормон является органом-мишенью (эффектор). Клетки этого органа снабжены рецепторами. Механизм действия гормонов различен, скорость выделения гормонов меняется в течение суток, так как существует суточный ритм выделения гормонов.

Помимо «классических» гормонов, которые вырабатываются железами внутренней секреции, обнаружены гормоны, образующиеся в специальных эндокринных клетках и выделяющиеся в пищеварительном тракте. Так, гастрин выделяется в желудке и стимулирует работу его желёз; секретин образуется в двенадцатиперстной кишке и активизирует секрецию поджелудочной железы; холецистокинин выделяется в двенадцатиперстной кишке и возбуждает сокращение стенки желчного пузыря. В тканях были обнаружены гистамин, простагландины, брадикинин и др. Эти гормоны действуют локально там, где образуются.

Паракринные гормоны занимают промежуточное положение между гормонами эндокринных желёз и медиаторами, выделяющимися в синапсах. Паракринные гормоны выделяются ответвлениями аксонов непосредственно в межклеточную жидкость и имеют местное или тканевое действие.

Способы доставки и эффективность действия гормонов различны:

1. Гуморальный путь - по гемокapиллярами, таким путем осуществляется дистантный эффект.

2. Может идти выделение гормонов в окружающую тканевую жидкость, при этом осуществляется местный паракринный эффект.

3. Нейрогормональный путь предполагает накопление гормона в нервных клетках и транспортировку их по аксонам через аксобазальные синапсы.

Биологическое действие гормонов сводится к обеспечению гомеостаза. Изменения внешней, внутренней среды сопровождаются изменением скорости выработки гормонов. Все эти эндокринные системы рассеяны по организму, но имеют ряд общих признаков:

1. Отсутствие выводных протоков, так как выработанные вещества поступают прямо в кровь.

2. Обладают высокой степенью васкуляризации.

3. Гормоны, вырабатываемые в клетках, образуются в малых количествах и обладают повышенной биологической активностью.

4. В эндокринных клетках интенсивно развит синтетический и секреторный аппарат.

Химия гормонов.

По химическому строению различают следующие типы гормонов:

- а. олигопептид (например, нейропептиды)
- б. полипептид (например, инсулин)
- в. гликопротеин (например, тиреотропин)
- г. стероид (например, альдостерон и кортизол)

д. производное тирозина (например, йодсодержащие гормоны щитовидной железы: трийодтиронин - T_3 и тироксин - T_4)

е. эйкозаноиды (метаболиты арахидоновой кислоты).

Цитология эндокринных клеток. Эндокринные клетки имеют строение, определяемое химической природой синтезируемого гормона.

- **Пептиды, белки, гликопротеины, катехоловые амины.** Для этих эндокринных клеток характерно наличие гранулярной эндоплазматической сети (здесь происходит сборка пептидной цепи), комплекса Гольджи (присоединение углеводных остатков, формирование секреторных гранул), секреторных гранул.

- **Стероидные гормоны.** Для клеток, синтезирующих стероидные гормоны, характерно присутствие развитой гладкой эндоплазматической сети и многочисленных митохондрий.

Тропный гормон - гормон, клетками-мишенями которого являются другие эндокринные клетки (например, часть эндокринных клеток передней доли гипофиза синтезирует и секретирует в кровь АКТГ (адренокортикотропный гормон). Мишени АКТГ - эндокринные клетки пучковой зоны коры надпочечников, синтезирующие глюкокортикоиды.

Релизинг-гормоны (релизинг-факторы) - группа синтезируемых в нейронах гипоталамической области мозга гормонов, мишенями которых являются эндокринные клетки передней доли гипофиза (например, релизинг-гормон для синтезирующих АКТГ клеток передней доли гипофиза - кортиколиберин).

Релизинг-гормоны подразделяют на либерины и статины.

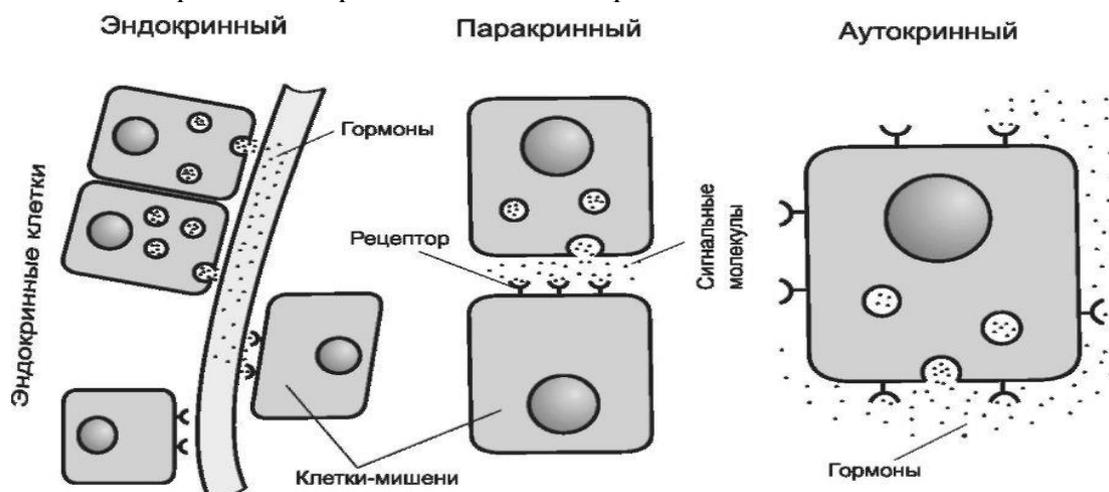


Рис. 1-1. Варианты воздействия гормонов-лигандов на клетки-мишени

- **Либерин** - релизинг-гормон, способствующий усилению синтеза и секреции соответствующего гормона в эндокринных клетках передней доли гипофиза.

- **Статин** - релизинг-гормон, в отличие от либеринов ингибирующий синтез и секрецию гормонов в клетках-мишенях.

Варианты эндокринной регуляции. В зависимости от расстояния от продуцента гормона до клетки-мишени различают эндокринный, паракаринный и аутокринный варианты регуляции.

- **Эндокринная, или дистантная регуляция.** Секреция гормона происходит во внутреннюю среду, клетки-мишени могут отстоять от эндокринной клетки сколь угодно далеко. Наиболее яркий пример: секреторные клетки эндокринных желёз, гормоны из которых поступают в систему общего кровотока.

- **Паракаринная регуляция.** Продуцент биологически активного вещества и клетка-

мишень расположены рядом, молекулы гормона достигают мишени путём диффузии в межклеточном веществе. Например, в париетальных клетках желёз желудка секрецию H^+ стимулируют гастрин и гистамин, а подавляют соматостатин и простагландины, секретируемые рядом расположенными клетками.

- **Аутокринная** регуляция. При аутокринной регуляции сама клетка-производитель гормона имеет рецепторы к этому же гормону (другими словами, клетка-производитель гормона в то же время является собственной мишенью). В качестве примера приведём эндотелины, вырабатываемые клетками эндотелия и воздействующие на эти же эндотелиальные клетки.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ. ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ

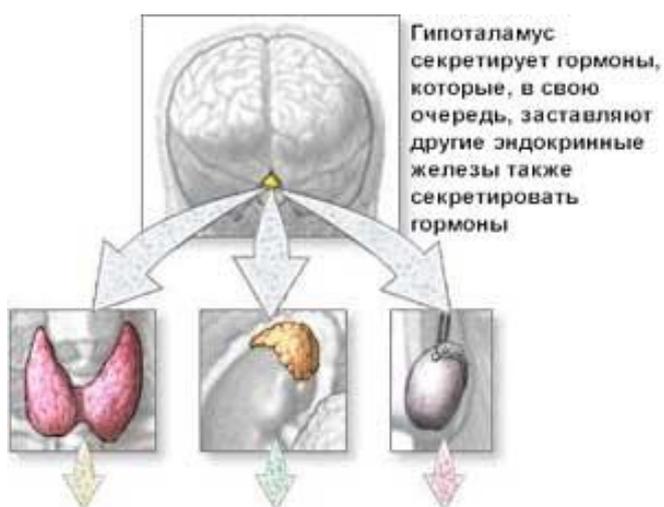
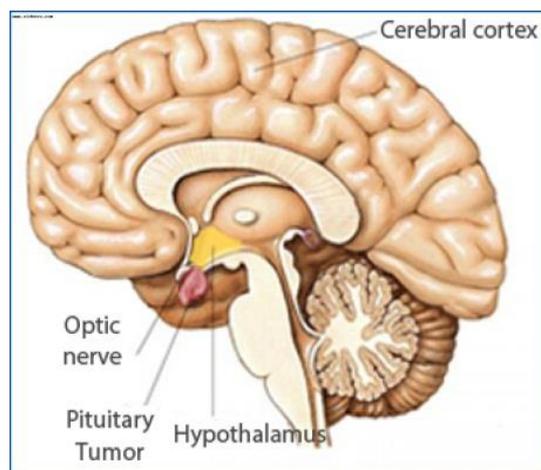
Классификация.

В эндокринной системе различают центральные и периферические отделы, взаимодействующие между собой и формирующие единую систему. Эндокринная система представлена следующими основными структурными компонентами.

1. Центральные регуляторные образования эндокринной системы

- А) гипоталамус (нейросекреторные ядра)
- Б) гипофиз (аденогипофиз и нейрогипофиз)
- В) эпифиз

Особое место в эндокринной системе занимает **гипоталамо-гипофизарная система**.



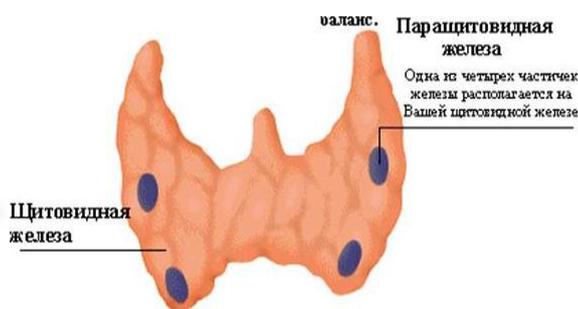
Гипоталамус в ответ на нервные импульсы оказывает стимулирующее или тормозящее действие на переднюю долю гипофиза. Через гипофизарные гормоны гипоталамус регулирует функцию периферических желез внутренней секреции.

2. Периферические эндокринные железы

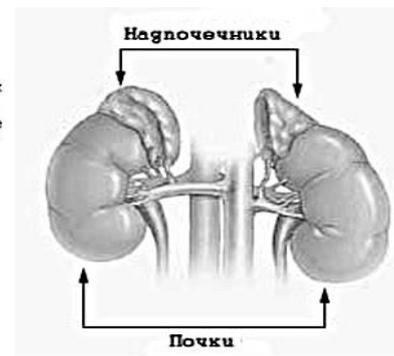
А) щитовидная железа
надпочечники



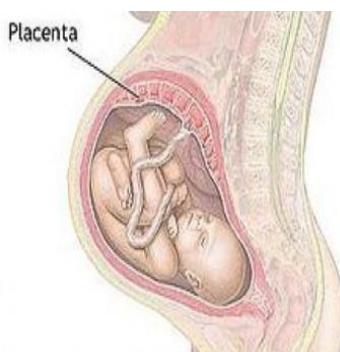
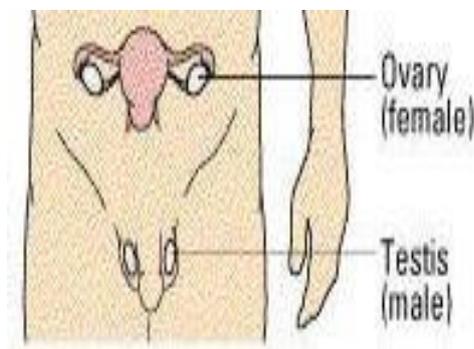
Б) околощитовидные железы



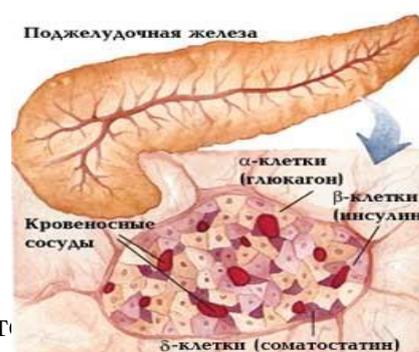
В)



А) Гонады (семенники, яичники) Б) Плацента
железа



В) Поджелудочная

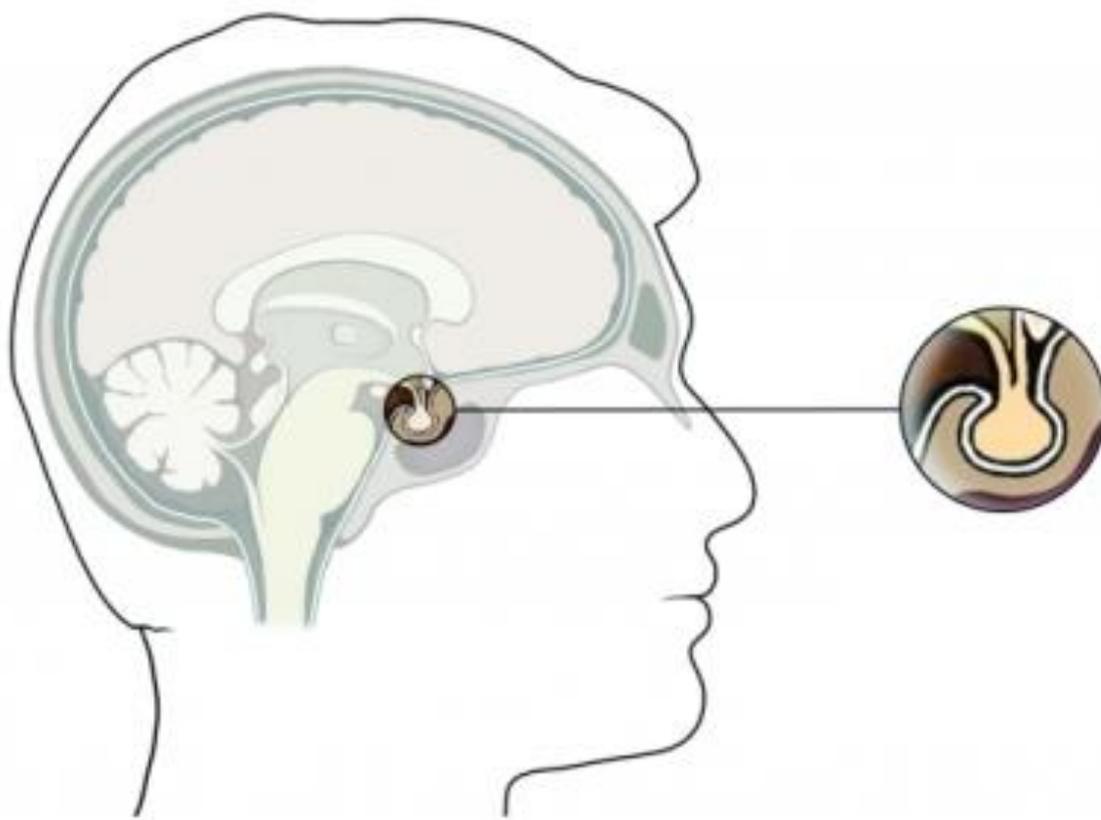


группы неэндокринных органов- APUD-серия.

ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ:

1. Эктодермальное происхождение имеют щитовидные, паращитовидные железы, аденогипофиз.
2. Эндодермальное происхождение имеет островковый аппарат поджелудочной железы.
3. Целодермальное происхождение имеют надпочечники, половые железы.
4. Нейральное происхождение имеет гипоталамус, нейрогипофиз, эпифиз, мозговое вещество надпочечников.

Гипоталамо-гипофизарная система.



ГИПОТАЛАМУС – отдел промежуточного мозга, расположенный книзу от таламуса под гипоталамической бороздой и представляющий собой скопление нервно проводниковых и нейросекреторных клеток. В рострально-каудальном (передне-заднем) направлении гипоталамус делится на передний, средний и задний отделы, а в сагиттальной плоскости в нем различают боковой, срединный и медиальный отделы.

Формирование гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы

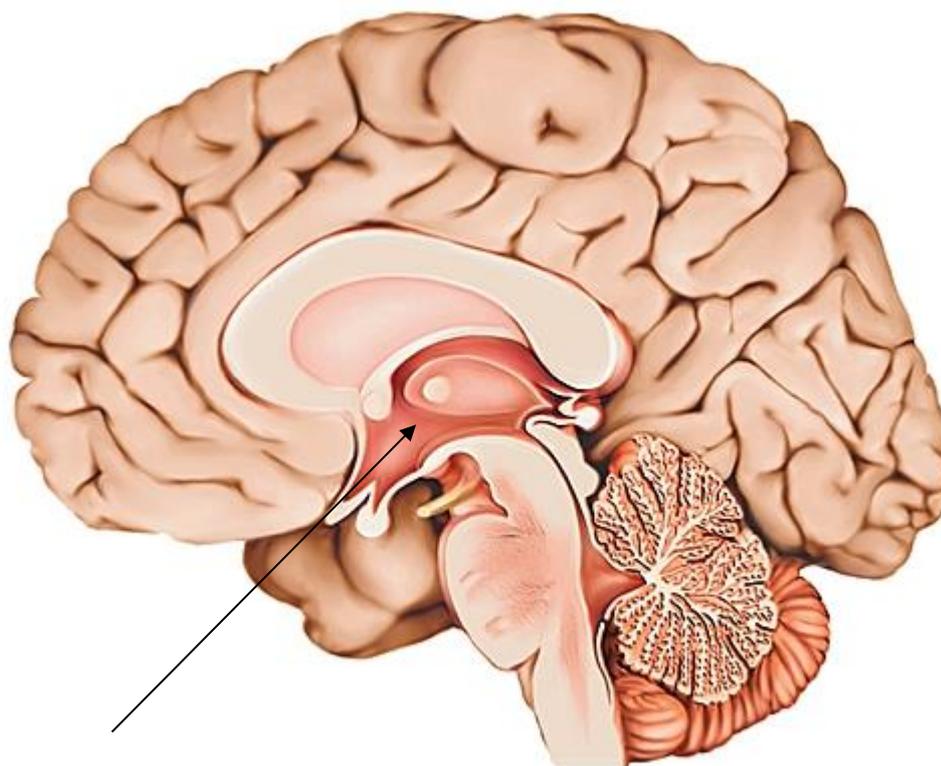
Гипоталамус является одним из основных коррелирующих центров в системе висцерального анализатора и координирующим центром на уровне подкорки. В процессе онтогенеза гипоталамические структуры проходят сложный путь

питоархитектонической дифференцировки. В основном закладка ядер происходит у эмбрионов 2-3 мес. Активная клеточная пролиферация и миграция на этих ранних стадиях приводят к образованию различных переходных групп. Определенные группы ядер отличаются в онтогенезе по времени закладки и темпам развития. Супраоптическое и паравентрикулярное ядра закладываются в наиболее ранние сроки пренатального онтогенеза, а именно у эмбрионов 2-х месяцев. К 3 месяцу эмбрионального периода выявляются закладки супрахиазматического, дорсомедиального и инфундибулярного ядер. Туберомамиллярное и латеральное гипоталамические ядра закладываются и оформляются в самые поздние сроки онтогенеза. Их оформление заканчивается приблизительно к 4 месяцам. Мамиллярные ядра представлены в гипоталамусе эмбриона человека 2 месяцев в виде клеточного сгущения неправильной округлой формы, слабо обособленного и тесно связанного с матриксом. К 4 мес мамиллярное тело обнаруживает тенденцию к разделению на медиальное и латеральное мамиллярные ядра.

Начало клеточной дифференцировки отдельных гипоталамических ядер происходит в различные сроки. Так, у эмбрионов 2 месяцев гипоталамус представлен однородными, округлыми клеточными элементами. В 4 месяца впервые отмечается начало клеточной дифференцировки, клетки становятся более крупными.

Усиленное формирование и изменение структуры гипоталамуса к 6 месяцам коррелирует с организацией всех жизненно важных систем организма плода. К 20-21-й неделе основные рефлексy плода, такие, как сосание, глотание, хватание, мигание и др., носят уже комплексный характер. К 24-й неделе плод человека превращается в достаточно развитый организм, обладающий основными двигательными системами новорожденного. Ритмические дыхательные движения плода появляются с 21-22-й недели, а к 24-й неделе плод способен к продолжительному дыханию периодического характера. Именно к этому возрасту (к 6 месяцам) заканчиваются в гипоталамусе в основном топографические изменения ядер.

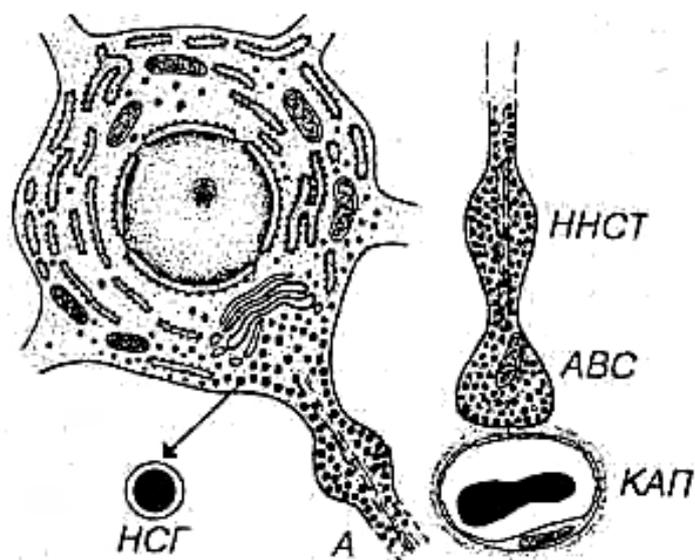
Во второй половине пренатального онтогенеза отмечается интенсивная дифференцировка клеточных элементов, возрастает разнообразие их состава, наряду с округлыми клетками появляются клетки треугольной и веретенообразной формы, увеличиваются размеры клеток почти во всех ядрах гипоталамуса, у большей части клеток выявляются отростки. По-видимому, такое интенсивное становление ядер гипоталамической области во второй половине беременности совпадает с подготовкой сложных и специфических функций плода человека, с процессом становления регуляции гипоталамусом вегетативных функций, что обуславливает в целом жизнеспособность в этот период недоношенного ребенка.



Гипоталамус – высший нервный центр регуляции эндокринных функций. Этот участок промежуточного мозга является также центром симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Он контролирует и интегрирует все висцеральные функции организма (работу эндокринной, иммунной, вегетативной нервной систем, терморегуляцию, обмен глюкозы, кальция и электролитов, инстинктивное поведение (пищевое, половое, материнское, оборонительное, эмоции), артериального давления и т.д.) и объединяет эндокринные механизмы регуляции с нервными. Гипоталамус образован скоплениями нервных клеток, называемыми ядрами, участками белого вещества, то есть нервными волокнами и нейроглией. В гипоталамусе известно 42 пары ядер. Гипоталамус имеет связи со всеми отделами мозга. Доказано наличие прямых нервных связей между гипоталамусом и ядрами черепно-мозговых нервов, расположенными в продолговатом мозге и мосте. Кроме собственных нейронов, в гипоталамусе находятся секреторные нервные клетки. Они способны не только продуцировать гормоны, но и осуществлять функцию, присущую нейронам, - передачу возбуждения в виде потенциалов действия. В них вырабатываются следующие нейрогормоны: вазопрессин, окситоцин и рилизинг-гормоны.

Нейросекреторные клетки – отростчатой формы, с крупным везикулярным ядром, хорошо заметным ядрышком и базофильной цитоплазмой, содержащей развитую гранулярную ЭПС и крупный комплекс Гольджи, от которого отделяются **нейросекреторные гранулы**. Гранулы транспортируются со скоростью около 1-4 мм/ч по аксону вдоль центрального пучка микротрубочек и микрофиламентов, а местами накапливаются в больших количествах, растягивая аксон. Самые крупные из таких участков хорошо видны под световым микроскопом и называются **накопительными нейросекреторными тельцами (Херринга)**; в них сосредоточено до 60% всего нейросекрета, лишь около 30% находится в области **терминалей**. Терминали (**аксо-вазальные синапсы**)

характеризуются присутствием, помимо гранул, многочисленных светлых пузырьков (осуществляют возврат мембраны после экзоцитоза).



Ультраструктурная организация нейросекреторных клеток.

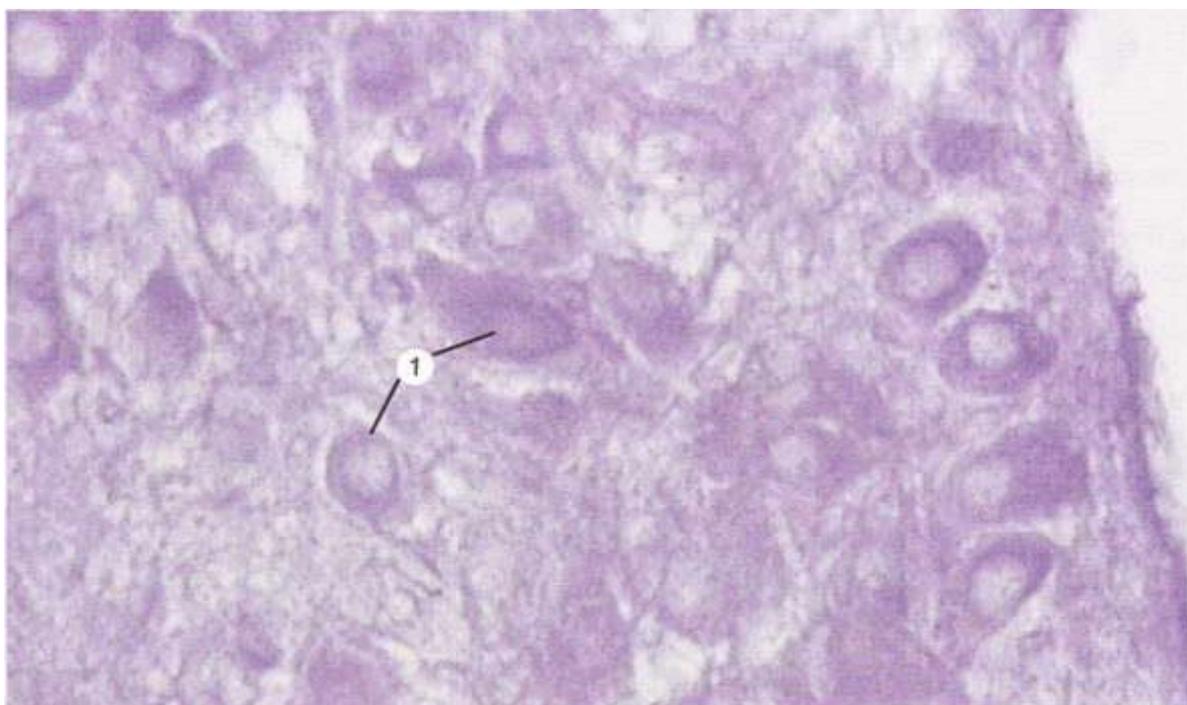
А – аксон

АВС – аксо-вазальный синапс

КАП – капилляр

ННСТ – накопительное нейросекреторное тельце

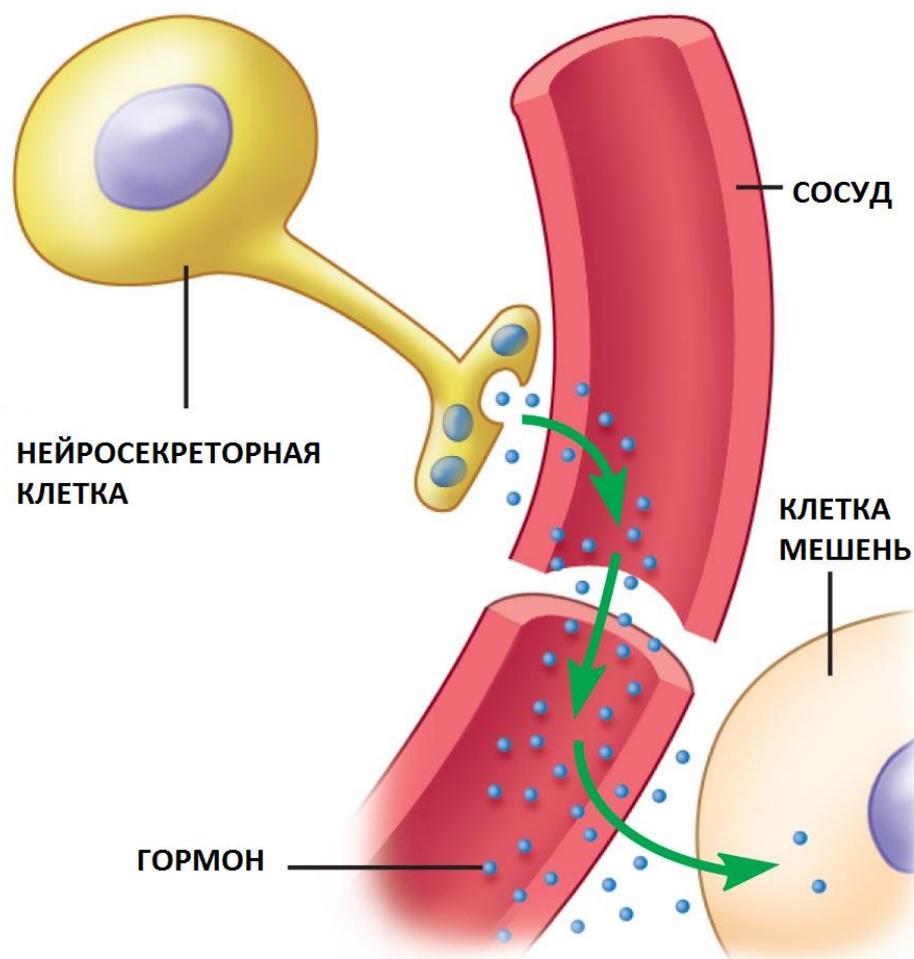
НСГ – нейросекреторные гранулы.



1 — секреторные нейроциты: клетки имеют овальную форму, светлое ядро и цитоплазму, заполненную нейросекреторными гранулами.

Нейросекреторные ядра гипоталамуса в зависимости от размеров клеток и их функциональных особенностей разделяют на **крупноклеточные** и **мелкоклеточные**.

Крупноклеточные ядра образованы клеточными телами, которые в 2-3 раза крупнее, чем в других отделах гипоталамуса; к ним относятся **супраоптическое (СОЯ)** и **паравентрикулярное (ПВЯ)** ядра. СОЯ в 3-4 раза объемнее ПВЯ; ПВЯ лишь в центральных участках построено по типу крупноклеточного, а в периферических отделах образовано мелкими нейросекреторными клетками. Аксоны клеток СОЯ и ПВЯ покидают гипоталамус и, в составе **гипоталамо-гипофизарного тракта** пересекая гемато-энцефалический барьер, проникают в заднюю долю гипофиза, где образуют *терминали* на капиллярах. Крупноклеточные ядра секретируют **антидиуретический гормон (АДГ)** или **вазопрессин (ВП)**, и **окситоцин**. Эти гормоны вырабатываются разными клетками. У человека АДГ образуется, главным образом, в СОЯ, а окситоцин – в ПВЯ. АДГ и окситоцин синтезируются в гранулярной ЭПС (в виде крупной молекулы *прогормона*) и переносятся в комплекс Гольджи, где упаковываются в гранулы. Процессинг продукта (завершается лишь в ходе транспорта гранул в аксоне) приводит к освобождению **активного гормона и нейрофизина** – белка с неясной функцией (ранее считали переносчиком нейrogормонов). АДГ, воздействуя на почки, обеспечивает обратное всасывание жидкости, отфильтрованной в первичную мочу из крови, а также воздействует на гладкомышечные клетки артериол, повышая их тонус, что приводит к повышению артериального давления. Окситоцин вызывает сокращения мышечной оболочки матки во время родов, а также сокращение миоэпителиальных клеток молочной железы.

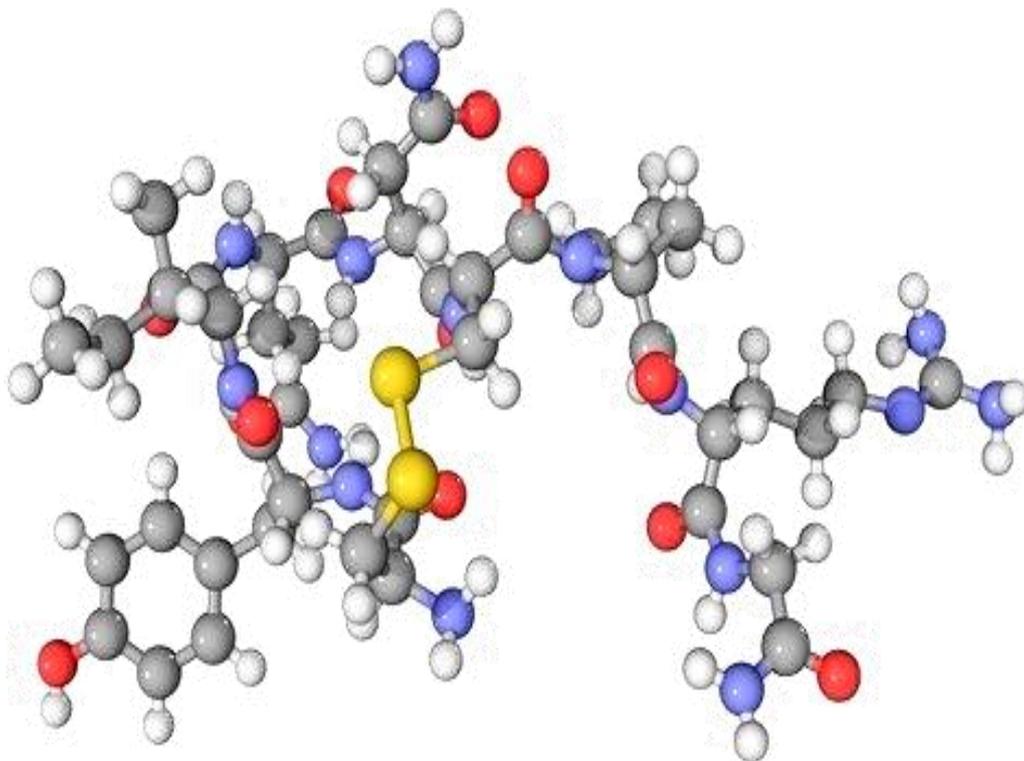


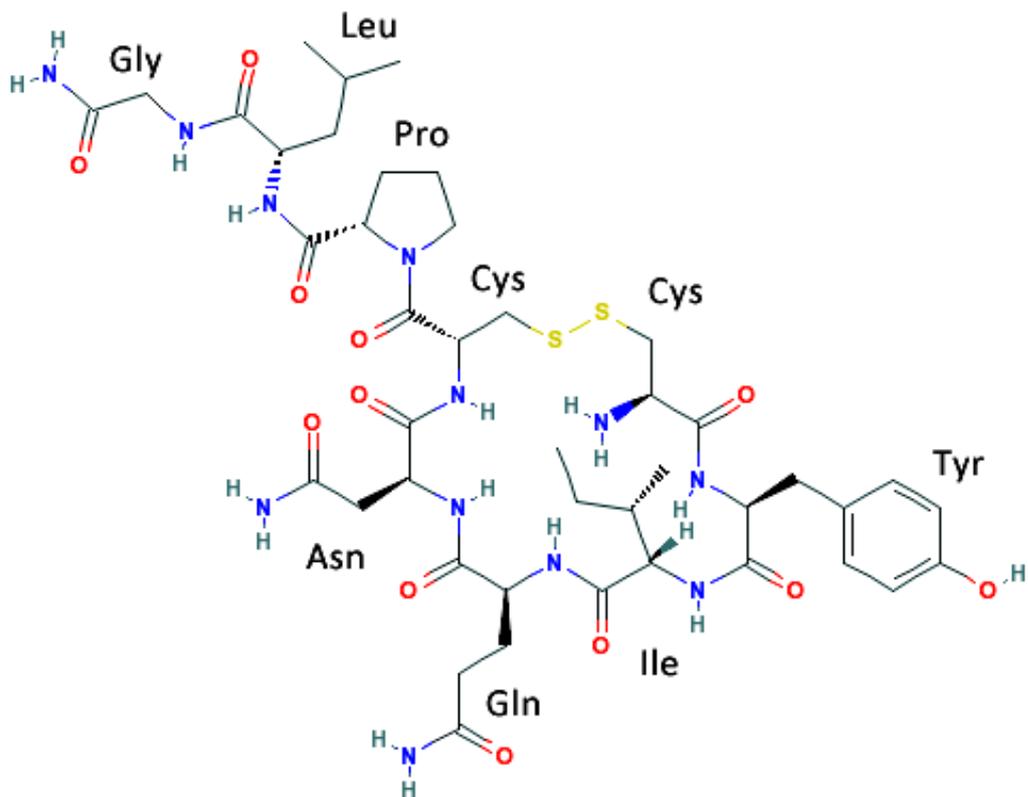
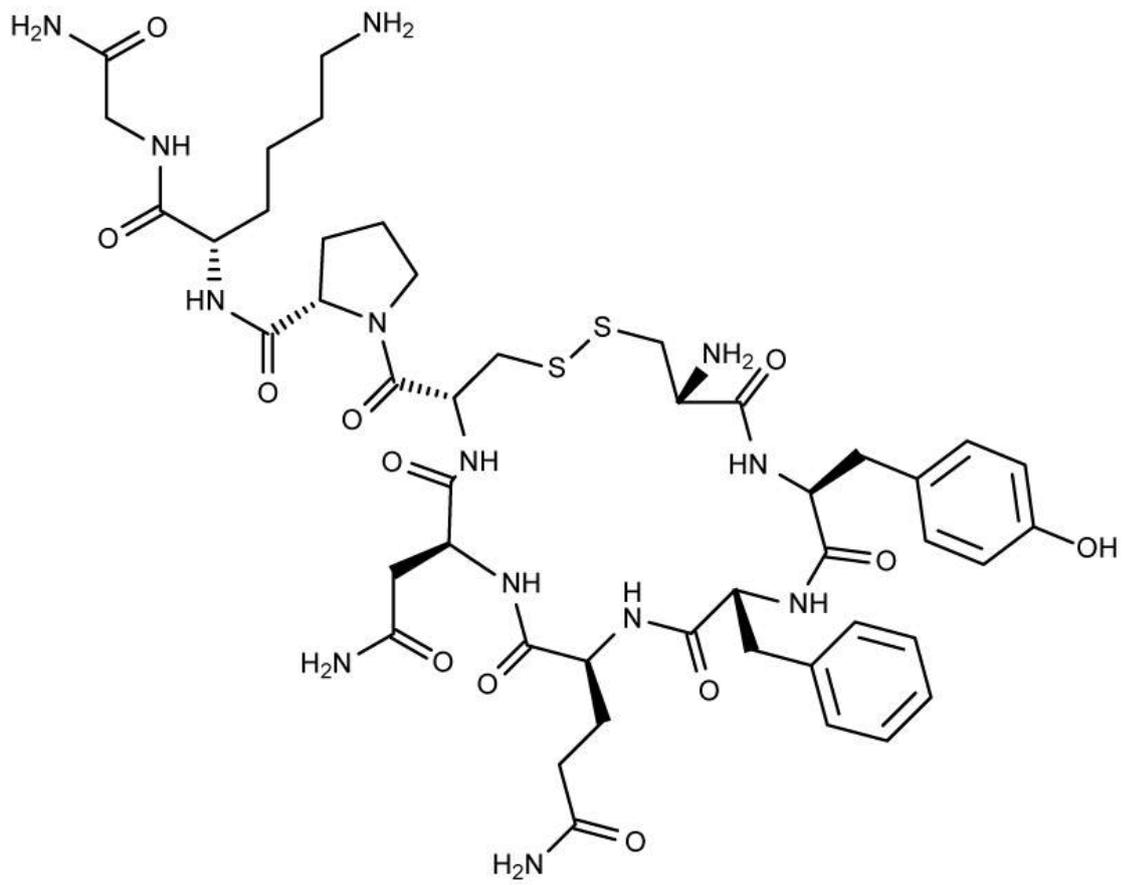
Мелкоклеточные ядра вырабатывают ряд гипофизотропных факторов, которые усиливают (**рилизинг факторы или либерины**) или угнетают (**ингибирующие факторы или статины**) выработку гормонов клетками передней доли, попадая к ним по *воротной системе сосудов*. Аксоны нейросекреторных клеток этих ядер образуют терминалы на *первичной капиллярной сети* в *срединном возвышении* (нейрогемальной контактной зоне). Эта сеть далее собирается в *воротные вены*, проникающие в переднюю долю гипофиза и распадающиеся на *вторичную сеть капилляров* между тяжами железистых клеток – **аденоцитов**.

ОТДЕЛЫ ГИПОТАЛАМУСА

По расположению в гипоталамусе условно выделяют **передний, средний и задний отделы**.

В **переднем гипоталамусе** располагаются парные супраоптические и паравентрикулярные ядра.







В **среднем гипоталамусе** располагаются нейросекреторные ядра, содержащие мелкие адренергические нейроны, которые вырабатывают аденогипофизотропные нейрогормоны – либерины и статины. С помощью этих олигопептидных гормонов гипоталамус контролирует гормонообразовательную деятельность аденогипофиза. Кверху и немного латеральнее от них находятся крупные вентромедиальные и дорсомедиальные ядра.

В **задней области гипоталамуса** расположены ядра, состоящие из рассеянных крупных клеток, среди которых находятся скопления мелких клеток. К этому отделу относятся также медиальные и латеральные ядра сосцевидного тела, которые на нижней поверхности промежуточного мозга имеют вид парных полушарий. Клетки этих ядер дают начало одной из проекционных систем гипоталамуса в продолговатый и спинной мозг. Наиболее крупным клеточным скоплением является медиальное ядро сосцевидного тела. Кпереди от сосцевидных тел выступает дно III желудочка мозга в виде серого бугра, образованного тонкой пластинкой серого вещества. Этот выступ вытягивается в воронку, переходящую в дистальном направлении в гипофизарную ножку и далее в заднюю долю гипофиза. Расширенная верхняя часть воронки — срединное возвышение — выстлано эпендимой, за которой идут слой нервных волокон гипоталамо-гипофизарного пучка и более тонкие волокна, берущие начало от ядер серого бугра. Наружная часть срединного возвышения образована опорными нейроглиальными (эпендимными) волокнами, между которыми залегают многочисленные нервные

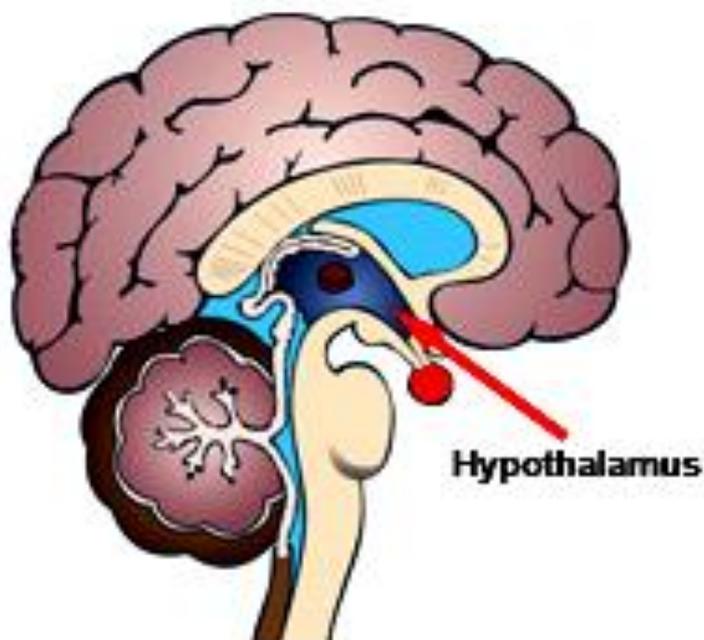
волокна. В этих нервных волокнах и около них наблюдается отложение нейросекреторных гранул.

Нейросекреторная деятельность гипоталамуса испытывает влияние высших отделов головного мозга, особенно лимбической системы, миндалевидных ядер, гиппокампа и эпифиза. На нейросекреторные функции гипоталамуса сильно влияют также некоторые гормоны, особенно эндорфины и энкефалины.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

К настоящему времени в гипоталамусе открыто 7 стимуляторов и 3 ингибитора секреции гормонов гипофиза, а именно: **ПРОВЕРИТЬ КОЛ-ВО ГОРМОНОВ ГИПОТАЛА**

- *тиролиберин*
- *гонадолиберин*
- *фоллилиберин*
- *пролактостатин*
- *соматостатин*
- *соматолиберин*
- *кортиколиберин,*
- *пролактолиберин*
- *меланолиберин*
- *меланостатин*



В чистом виде выделено 5 гормонов, для которых установлена первичная структура, подтвержденная химическим синтезом. По химическому строению все

гормоны гипоталамуса являются низкомолекулярными пептидами, так называемыми олигопептидами.

✓ **Тиролиберин (Пиро-Глу-Гис-Про-NH₂):**

Тиролиберин представлен **трипептидом**, состоящим из пироглутаминовой (циклической) кислоты, гистидина и пролинамида, соединенных пептидными связями. В отличие от классических пептидов он не содержит свободных NH₂- и COOH-групп у N- и C-концевых аминокислот. Тиролиберин синтезируется многими нейронами ЦНС (в т.ч. нейросекреторными нейронами околожелудочкового ядра). Мишени тиролиберина - тиротрофы и лактотрофы передней доли гипофиза. Тиролиберин стимулирует секрецию пролактина из лактотрофов и секрецию тиротропина из тиротрофов. Обеспечивает высвобождение **тиротропного гормона (ТТГ)** из передней доли гипофиза.

✓ **Гонадолиберин** является декапептидом, состоящим из 10 аминокислот последовательности:

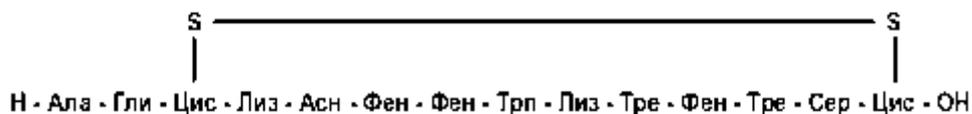
Пиро-Глу-Гис-Трп-Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH₂

Концевая C-аминокислота представлена **глицинамидом**.

Мишени гонадолиберина - гонадотрофы, а пролактиностатина - лактотрофы передней доли гипофиза. Гонадолиберин - ключевой нейрорегулятор репродуктивной функции, стимулирует синтез и секрецию фоллитропина и лютропина в продуцирующих гонадотрофы клетках. Предшественник гонадолиберина человека состоит из 92 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу около 10 кД. Помимо гипоталамуса, нейроны, содержащие гонадолиберин, находятся и в других областях ЦНС, контролирующей эмоциональное и половое поведение. Рецептор гонадолиберина в плазматической мембране входит в состав инозитолфосфатного комплекса, активация которого стимулирует фосфорилирование белков и мобилизацию Ca²⁺, что приводит к освобождению гормонов. Инактивация гонадолиберина происходит при участии специфических протеаз.

Пролактиностатин подавляет секрецию пролактина из лактотрофных клеток передней доли гипофиза

✓ **Соматостатин** является циклическим тетрадекапептидом (состоит из 14 аминокислотных остатков):



Отличается этот гормон от двух предыдущих, помимо циклической структуры, тем, что не содержит на N-конце пироглутаминовой кислоты: дисульфидная связь образуется между двумя остатками цистеина в 3-м и 14-м положениях. Синтетический линейный аналог **соматостатина** также наделен аналогичной биологической активностью, что свидетельствует о несущественности дисульфидного мостика природного гормона. Помимо гипоталамуса, **соматостатин** продуцируется нейронами центральной и периферической нервных систем, а также синтезируется в **Д-клетках** панкреатических островков (**островков Лангерганса**) в поджелудочной железе и клетках кишечника. Он оказывает

широкий спектр биологического действия; в частности, показано ингибирующее действие на синтез гормона роста в аденогипофизе, а также прямое тормозящее действие его на *биосинтез инсулина и глюкагона* в β - и α -клетках островков Лангерганса.

✓ **Соматолиберин.** Он представлен 44 аминокислотными остатками с полностью раскрытой последовательностью. Биологической активностью соматолиберина наделен, кроме того, химически синтезированный декапептид:

Н-Вал–Гис–Лей–Сер–Ала–Глу–Гли–Лиз–Глу–Ала–ОН.

Этот декапептид стимулирует синтез и секрецию гормона роста гипофиза соматотропина.

✓ **Кортистатин** продуцируется ГАМКергическими нейронами коры большого мозга и гиппокампа. Этот полипептид, содержащий 41 аминокислотный остаток, связывается с рецепторами соматостатина и обладает общими с соматостатином свойствами.

✓ **Кортиколиберин** синтезируется в нейросекреторных нейронах околожелудочкового ядра гипоталамуса, некоторых других нейронах ЦНС, а также в эндометрии, плаценте, матке, яичнике, яичках, желудке, кишечнике, надпочечниках, щитовидной железе и в коже. Кортиколиберин стимулирует синтез АКГГ и других продуктов экспрессии гена проопиомеланокортина (ПОМС) клетками аденогипофиза. Кортиколиберин, продуцируемый в матке и плаценте, может играть важную роль в нормальном течении беременности.

✓ **Меланолиберин**, химическая структура которого аналогична структуре открытого кольца гормона окситоцина (без трипептидной боковой цепи), имеет следующее строение:

Н-Цис–Тир–Иле–Гли–Асп–Цис–ОН.

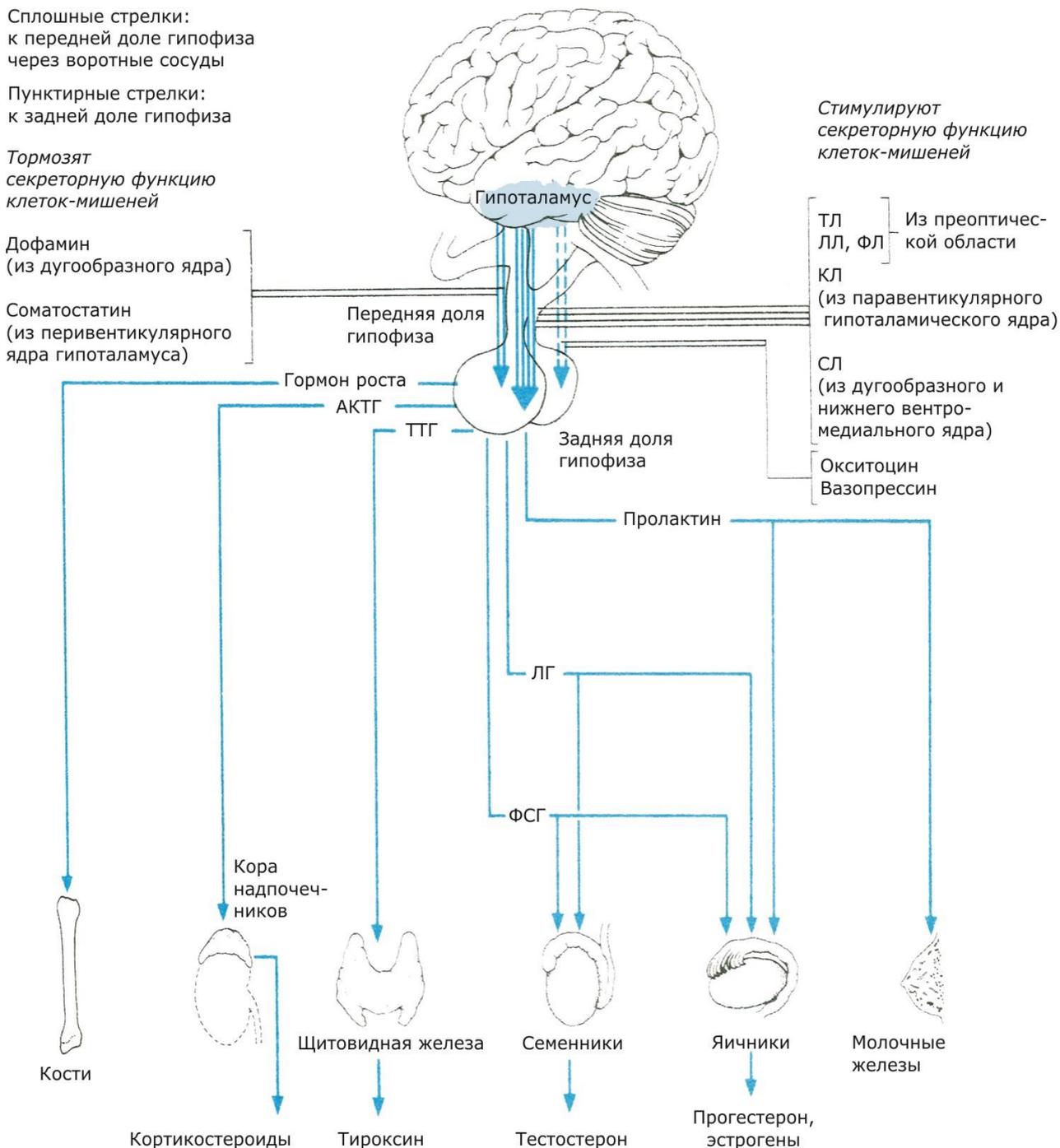
✓ **Меланостатин (меланотропинингибирующий фактор)** представляли трипептидом: Пиро–Глу–Лей–Гли–NH₂, или пентапептидом со следующей последовательностью:

Пиро–Глу–Гис–Фен–Арг–Гли–NH₂.

Необходимо отметить, что меланолиберин оказывает стимулирующее действие, а меланостатин, напротив, ингибирующее действие на синтез и секрецию меланотропина в передней доле гипофиза.

Нейроны с перикарионами больших размеров, локализованные в гипоталамусе, секретируют **рилизинг-гормоны** в просвет капилляров в области срединного возвышения и воронки, где расположены капилляры первичной сети, собирающие кровь в длинные портальные вены. По ним гипоталамические рилизинг-гормоны поступают в ножку гипофиза и далее в капилляры передней доли (вторичная капиллярная сеть). Аксоны малых нейросекреторных клеток спускаются в ножку гипофиза и выделяют рилизинг-гормоны в капиллярное сплетение, расположенное непосредственно в ножке. Короткие портальные вены переносят рилизинг-гормоны во вторичную капиллярную сеть передней доли. Большие нейроны паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса синтезируют **вазопрессин и окситоцин.** По аксонам этих нейросекреторных клеток, данные гормоны поступают в заднюю долю, где выделяются из нервных терминалей и поступают в просвет многочисленных сосудов, образующих здесь сплетение. Различные рилизинг-гормоны, вырабатываемые гипоталамусом оказывают прямое стимулирующее или тормозящее действие на секрецию гипофизарных гормонов. При этом между гипоталамусом и гипофизом существуют и обратные связи, с

помощью которых регулируется синтез и секреция их гормонов. Принцип обратной связи здесь выражается в том, что при увеличении продукции железами внутренней секреции своих гормонов уменьшается секреция гормонов гипоталамуса. Выделение гормонов гипофиза приводит к изменению функции эндокринных желез; продукты их деятельности с током крови попадают в гипоталамус и, в свою очередь, влияют на его функции.



Возрастные изменения.

У новорожденного структуры гипоталамуса еще полностью не сформированы, что согласуется с физиологическими наблюдениями о неполном развитии ряда вегетативных функций новорожденного. Для этого периода характерно резкое увеличение размеров клеток вообще и выраженные различия в их размерах в отдельных ядрах. Форма клеток различная - они округлые, веретенообразные и многоугольные. Большинство клеток имеет вид неправильного многоугольника, появляется многосторонняя ориентация клеток, четко выражены их отростки.

В последующие годы постнатального онтогенеза процесс формирования заканчивается постепенно, отличаясь разной выраженностью изменений в различных ядрах. Увеличиваются размеры клеток. Наибольшее увеличение клеточных элементов и наиболее крупные клетки характерны для супраоптического, паравентрикулярного, а также туберомамиллярного ядер. Меньше изменяются размеры клеток супрахиазматического, дорсо-медиального и инфундибулярного ядер. Увеличивается многообразие форм клеток, нарастает неоднородность клеточного состава ряда гипоталамических ядер. Клетки медиального мамиллярного ядра отличаются по нейронному составу от других ядер - их клетки имеют ретикулярный характер.

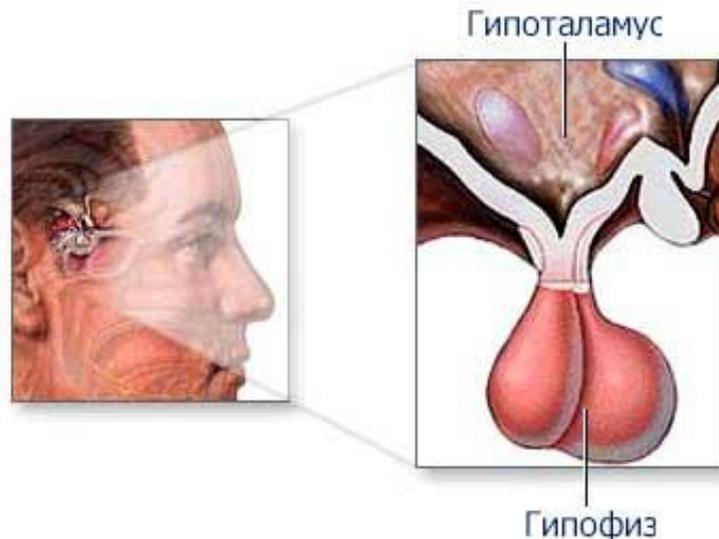
К 2-4 годам постнатальной жизни формирование архитектоники гипоталамуса человека заканчивается. В последующем происходит дальнейшее развитие волокнистых систем и дальнейшая цитологическая дифференцировка.

В процессе эмбрионального периода онтогенеза происходит увеличение абсолютного объема гипоталамуса в целом и его отдельных ядер. В течение постнатального периода этот процесс продолжается. Наибольший рост гипоталамуса приходится на вторую половину пренатального периода. Однако абсолютный объем гипоталамических ядер увеличивается неравномерно. Особенно интенсивно их размеры нарастают в последние месяцы перед рождением и в первые годы жизни.

Возрастающий полиморфизм клеток в онтогенезе, очевидно, связан с увеличением связей гипоталамуса с другими отделами мозга. Эти связи приводят к функциональному разграничению клеток гипоталамуса.

До 20-25 лет изменения в гипоталамо-гипофизарной системе крайне незначительны. Они сводятся к медленно прогрессирующему увеличению размеров крупноклеточных элементов, преимущественно супраоптического и паравентрикулярного ядер, некоторому увеличению размеров телец Херринга. После 25 лет и вплоть до глубокой старости морфологических изменений гипоталамо-гипофизарной системы у здоровых людей не наблюдается. Старческие изменения заключаются в не всегда резко выраженных процессах атрофии нейросекреторной ткани.

ГИПОФИЗ – железа внутренней секреции, расположенная в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости. Масса гипофиза составляет 0,5 – 0,7 г, размер 1,3×0,6×1,0 см, но они могут меняться в зависимости от возраста и пола (у женщин больше, чем у мужчин).



Развитие гипофиза

Закладка гипофиза появляется у зародыша человека в конце 1-го месяца эмбриональной жизни. В этот период (4-5-я неделя) покрышка ротовой полости образует выпячивание в виде довольно длинной трубки с узким просветом и толстой стенкой. Это образование, передней своей стенкой тесно прилегающее к стенке промежуточного мозгового пузыря, получило название кармана Ратке. У зародыша 24-26 дней этот эпителий призматический, содержит компактные ядра в базальных участках. Митотическая активность эпителиальных клеток кармана Ратке обуславливает его быстрый рост, направленный в сторону мозгового выроста, исходящего со дна III желудочка мозга. Карман активно растет своим верхним концом, что подтверждается массивным скоплением здесь эпителиальных клеток. Полость кармана некоторое время еще сохраняет связь с формирующейся ротовой полостью, а затем устье канала облитерируется, и карман Ратке превращается в замкнутый эпителиальный пузырек.

С момента своего возникновения и до конца существования кармана он бывает выстлан многорядным эпителием.

Мезенхима, подстилающая эпителиальный пузырек, превращается в зачаток скелетогенной ткани, в последующем формирующей турецкое седло. От основания промежуточного мозга навстречу эпителиальному зачатку растет дивертикул. Соединение их в пределах одного органа происходит на 7-й неделе развития зародыша, после чего возникают морфогенетические процессы, приводящие к образованию передней и средней долей гипофиза. Гистогенетические процессы раньше начинаются в аденогипофизе и продолжаются вплоть до возникновения цитологических дифференцировок, эпителий же задней стенки кармана более длительное время остается индифферентным. Полость кармана определяется только в первой половине периода внутриутробного развития и постепенно заполняется (вытесняется) формирующейся средней долей. Активные процессы пролиферации эпителия передней стенки начинаются в латеральных отделах кармана, в результате чего определяется конфигурация передней доли гипофиза. В этот период эпителий центральной зоны кармана еще сохраняет многорядное строение, оставаясь индифферентным.

Пролиферация эпителия приводит к возникновению структур типа тяжей, трубок, массивных групп клеток, расположенных исключительно по периферии

правой и левой половин органа, тогда как центральные части его передней доли оказываются заполненными мезенхимной тканью. В органе в этот период еще не сформировалась сосудистая система, магистральные сосуды которой будут в дальнейшем располагаться в указанных зонах.

Первые базофилы располагаются по периферии органа или по периферии эпителиальных тяжей и групп клеток, контактируя с соединительной тканью.

К 3 месяцам развития зародыша процессы пролиферации и архитектоника эпителиальных тяжей в передней доле гипофиза определяются расположением врастающих кровеносных сосудов и идут радиально вдоль последних. Вновь дифференцирующиеся эпителиальные тяжи тесно контактируют со стенками сосудов. У плодов в возрасте 12-13 недель базофилы не только укрупняются в размерах, увеличиваются в числе, но и различаются структурно: одни мелкие (узкоплазменные) - молодые, другие крупные, плотно заполненные ШИК-положительными гранулами и кажущиеся гомогенными, - зрелые формы, третьи гиперхромные, с пикнотизированными ядрами - старые. Последние подвергаются деструкции и превращаются в коллоидоподобные массы, которые, однако, быстро утилизируются и в последующем не наблюдаются. В своей дифференцировке базофилы проходят эти стадии развития.

В первоначально возникающих базофилах накапливается много ШИК-положительной субстанции, и они путем голокриновой секреции превращаются в коллоид, который, однако, не накапливается. Создается впечатление, что происходит замена первых, менее совершенных форм базофилов новыми. Аналогичные явления свойственны другим железам и эпителиальным пластам и связаны с развитием и усложнением структур органа. Вновь возникающие базофилы в 4—4¹/₂ месяца имеют отчетливо видимые „макулы“, являющиеся негативным отражением зоны пластинчатого комплекса. Эти данные свидетельствуют не только о продукции, но и о выделении секрета базофилами.

Ацидофилы, выявляемые азокармином, дифференцируются в гипофизе плода только 4 месяцев развития. Они возникают из индифферентного эпителия тяжей и первоначально располагаются в латеральных зонах аденогипофиза. Число и размеры ацидофилов быстро увеличиваются. Они, так же как и базофилы, проходят несколько этапов (стадий) развития: молодые формы (мелкие, узкоплазменные ацидофилы), зрелые (крупные, широкоплазменные) и гиперхромные (старые). Вопросы о наличии 2 самостоятельных типов клеток среди ацидофилов еще не решен. Есть основания считать их одним типом клеток, находящихся на разных ступенях дифференцировки.

Эпителиальная паренхима органа к 5-месячному возрасту эмбрионального периода продолжает увеличиваться путем митозов индифферентного эпителия. Эпителиальные структуры располагаются в туберальной части гипофиза несколько разреженно. Здесь наиболее распространенной структурой являются фолликулы. На данном этапе развития аденогипофиза эта зона характеризуется наибольшим обилием сосудистой сети. Здесь так же, как и в остальной части аденогипофиза, имеет место гибель гиперхромных базофилов с переходом в коллоид.

В гипофизах плодов мужского пола в 4,5-5 месяцев эмбрионального развития наступает массовая дегрануляция базофилов, что проявляется в резком обеднении всех базофилов гликопротеидами и набуханием их цитоплазмы. ШИК-положительная субстанция оказывается лежащей между клетками и в последующем попадает в периваскулярные пространства. Полностью

резорбируется и коллоид, возникший от голокринии. Это явление, исходя из данных литературы (М. С. Мицкевич, Jost, Б. Пэттен, и др.), следует расценить как начало тропного влияния на развивающуюся половую систему зародыша. Только после 5 месяцев развития среди базофилов выявляются тиреотропоциты тиреотропный гормон в гипофизе определяется на 11-12-й неделе эмбрионального развития.

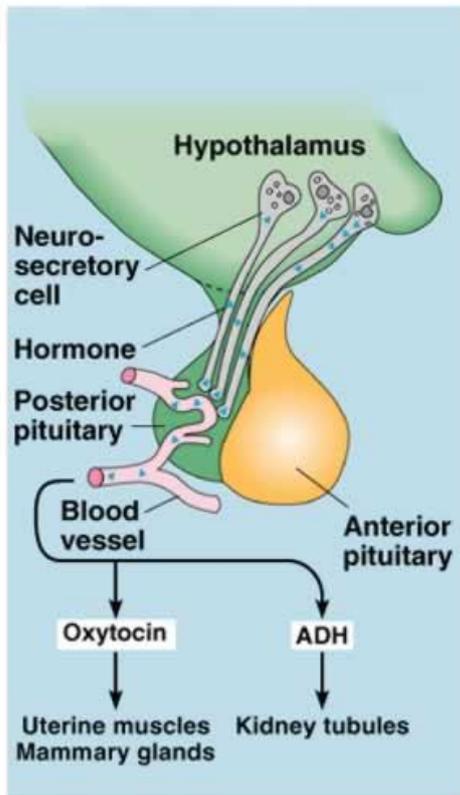
В связи с тем, что различные виды хромофильных аденоцитов дифференцируются не одновременно, начало тропных влияний на периферические эффекторные органы аденогипофизом совершается не одновременно и в эмбриональном онтогенезе имеет определенную последовательность. С возникновением ацидофильных аденоцитов содержание РНК в различных клетках аденогипофиза становится особенно неравномерным. В задней доле в результате разрастания клеток эпендимной глии исчезает ранее существовавшая здесь полость. Сами клетки утрачивают цилиндрическую форму и равномерно рассеиваются в веществе задней доли.

На границе между передней и задней долями определяется вертикально расположенная полость, выстланная эпителием. Это остаток кармана Ратке, так называемая полость гипофиза. Задняя доля (нейрогипофиз) в этот период состоит из ткани, внешне очень напоминающей вещество мозга. В некоторых случаях в ней заметны небольшие полости и трубки, выстланные высокими клетками эпендимной глии.

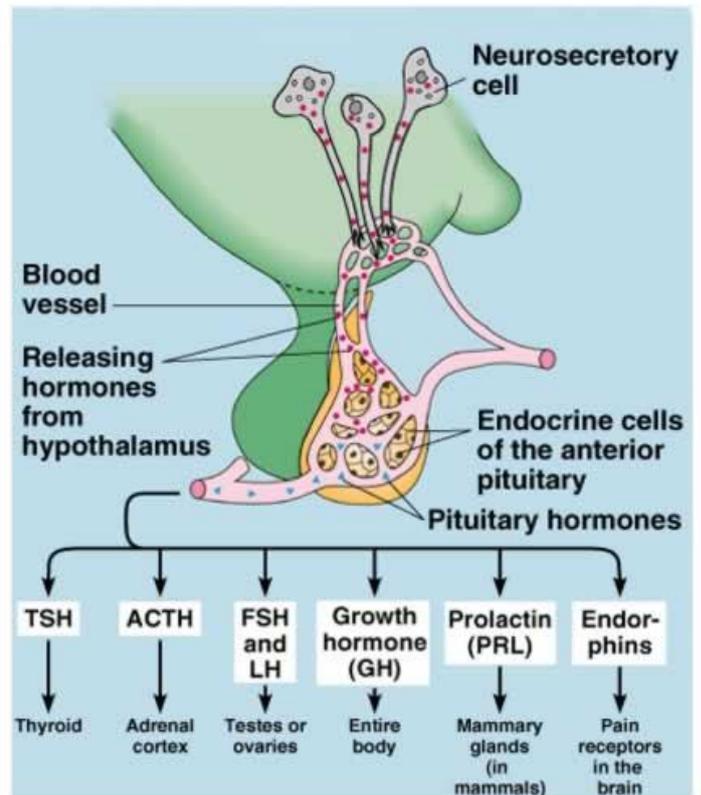
В конце первой половины внутриутробного периода задняя доля гипофиза плода также в довольно значительной степени напоминает структуру этого отдела у взрослого. К моменту рождения аденогипофиз имеет строение сформированного органа, в котором эпителиальные тяжи располагаются радиально. В нем различают: хромофобные клетки (аденоциты мелкие и крупные), ацидофильные аденоциты и два типа базофилов - гонадотропоциты и тиреотропоциты. Хромофобные аденоциты отождествляются с понятием „главные клетки“. Однако к главным клеткам следует отнести только мелкие хромофобные аденоциты, имеющие едва видимые участки цитоплазмы. По данным электронной микроскопии, они являются малоактивными, неспециализированными элементами. Из них впоследствии возникают новые хромофильные аденоциты. Крупные же хромофильные аденоциты объединяют в себе несколько различных форм клеток (это гетерогенная группа клеточных элементов по старой терминологии называлась гамма-клетками). В нее входят растущие главные клетки, клетки, освободившиеся от секрета (различные виды хромофильных аденоцитов), и так же хромофилы, переходящие в неактивное состояние. Ряд исследователей связывают продукцию АКГГ с деятельностью крупных хромофобных аденоцитов. Гетерогенная группа больших хромофобных клеток (гамма-клеток) дифференцируется во второй половине эмбрионального развития и остается таковой в течение всей постнатальной жизни.

Способностью к делению обладают не только главные клетки, но и хромофилы. Однако после рождения число митозов в аденогипофизарной паренхиме с возрастом снижается.

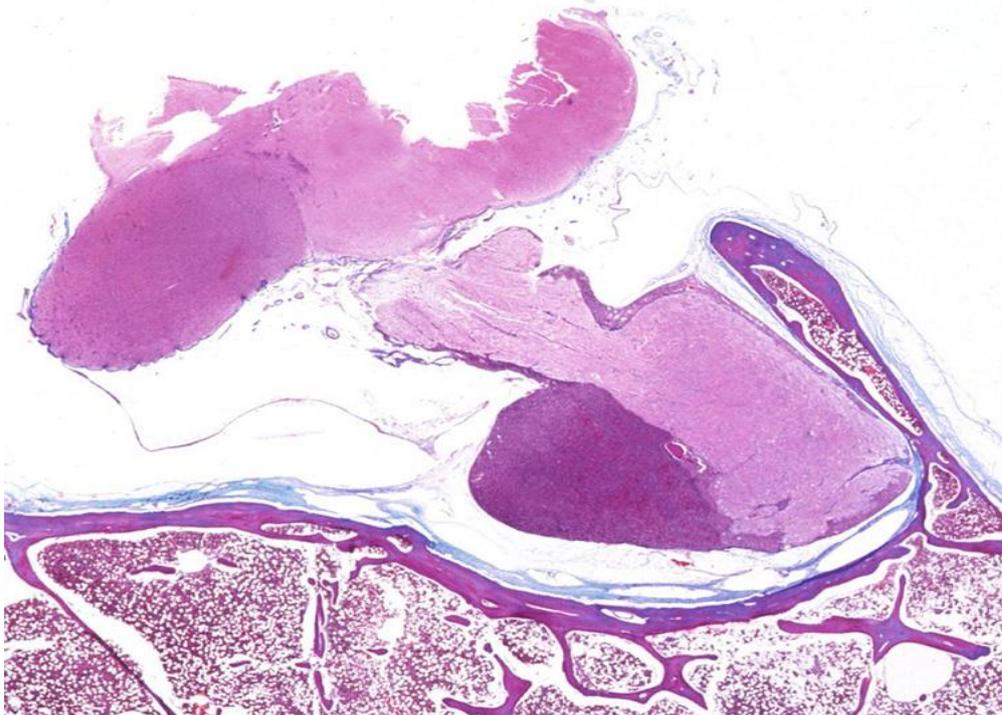
Однако развитие органа продолжается и после рождения, ибо с этого момента передняя доля гипофиза начинает функционировать, периодически изменяя свою активность, связанную с воздействиями многочисленных факторов внешней и внутренней среды.



©Addison Wesley Longman, Inc.



Длительное действие повреждающего фактора (длительно текущий поздний токсикоз, сердечно-сосудистая патология, профвредности и др.) может привести к угнетению (иногда резкому) функционального состояния аденогипофиза, что проявляется снижением активности ферментов и клеточных белков. Оно может сказаться и на становлении коррелятивных взаимосвязей в системе эндокринных



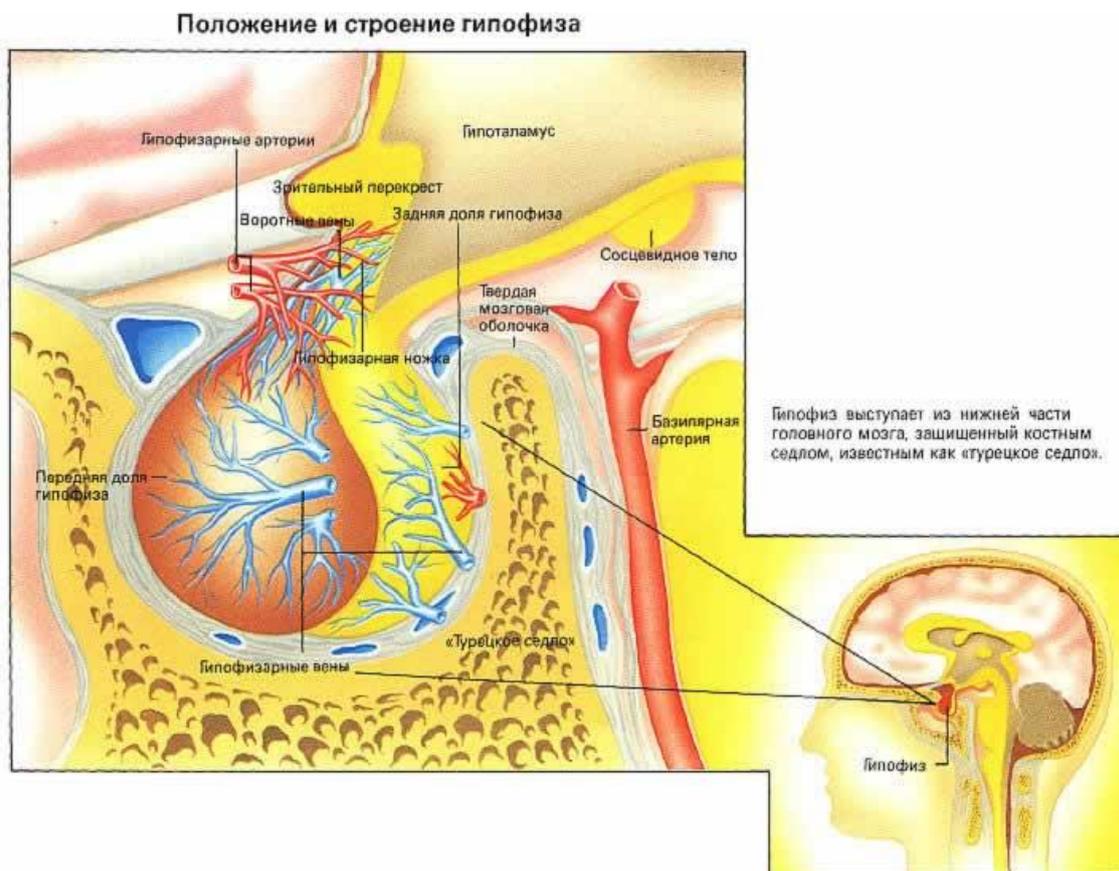
желез.

МОРФОЛОГИЯ ГИПОФИЗА.

Гипофиз – нижний придаток головного мозга, - также является центральным органом эндокринной системы. Он регулирует активность ряда желез внутренней секреции и служит местом выделения гипоталамических гормонов (вазопрессина и окситоцина).

Гипофиз состоит из двух частей, различных по происхождению, строению и функции: аденогипофиза и нейрогипофиза.

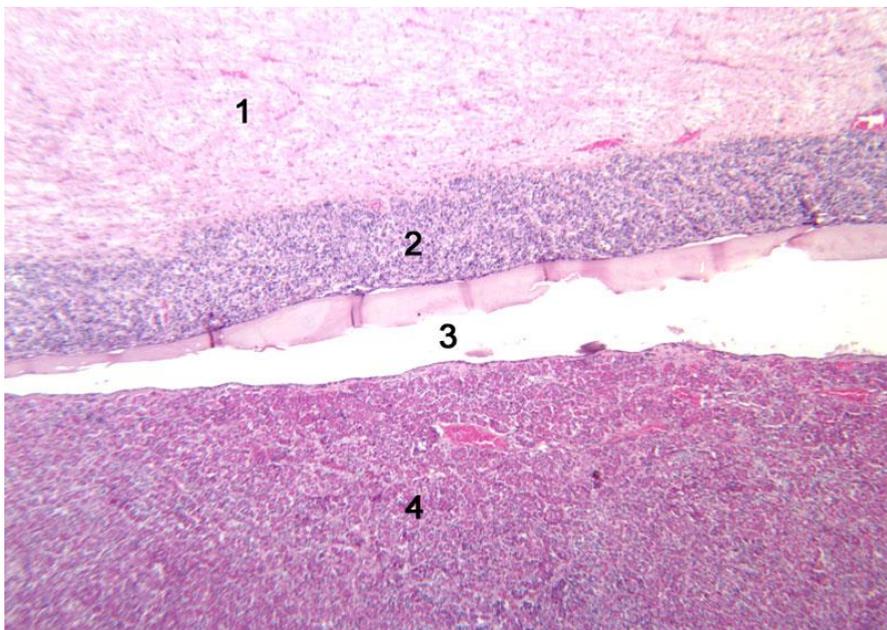
Задняя доля соединена с гипоталамусом гипофизарной ножкой. Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) вырабатывает гормоны, которые возбуждают другие железы организма, а также гормоны, действующие непосредственно на ткани. Хотя эта доля не имеет прямой связи с гипоталамусом, все же она очень тесно с ним связана образом своего действия. Она зависит от серии определенных ускоряющих и тормозящих факторов для контроля над выделением гормона. Некоторые из этих факторов сами являются специализированными гормонами, которые вырабатываются в гипоталамусе и действуют на гипофизе на расстоянии нескольких миллиметров. Они переносятся в специальной группе кровеносных сосудов, называемой гипофизной воротной системой. Эта система находится между гипоталамусом и гипофизом.



В **аденогипофизе** различают переднюю долю (1), промежуточную долю (2) и туберальную часть. Аденогипофиз развивается из гипофизарного кармана выстилки верхней части ротовой полости. Гормонопродуцирующие клетки

аденогипофиза являются эпителиальными и имеют эктодермальное происхождение (из эпителия ротовой бухты).

В **нейрогипофизе** (4?) различают заднюю долю, стебель и воронку. Нейрогипофиз образуется как выпячивание промежуточного мозга, т.е. имеет нейроэктодермальное происхождение.



Гипофиз покрыт капсулой из плотной волокнистой ткани. Его строма представлена очень тонкими прослойками соединительной ткани, связанными с сетью ретикулярных волокон, которая в аденогипофизе окружает тяжи эпителиальных клеток и мелкие сосуды.

Передняя доля гипофиза образована разветвленными эпителиальными тяжами – трабекулами, формирующими сравнительно густую сеть. Промежутки между трабекулами заполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью и синусоидными капиллярами, оплетающими трабекулы. Эндокриноциты, располагающиеся по периферии трабекул, содержат в своей цитоплазме секреторные гранулы, которые интенсивно воспринимают красители. Это хромофильные эндокриноциты. Другие клетки, занимающие середину трабекулы, имеют нечеткие границы, и их цитоплазма окрашивается слабо, - это хромофобные эндокриноциты.

Хромофильные эндокриноциты подразделяются на ацидофильные и базофильные соответственно окрашиванию их секреторных гранул.

Хромофобные клетки— гетерогенная популяция, включающая дегранулировавшие клетки (ацидофилы и базофилы разных типов) и камбиальный резерв.

Регенерация аденоцитов, как производных эктодермального эпителия, происходит из клеток камбиального резерва.

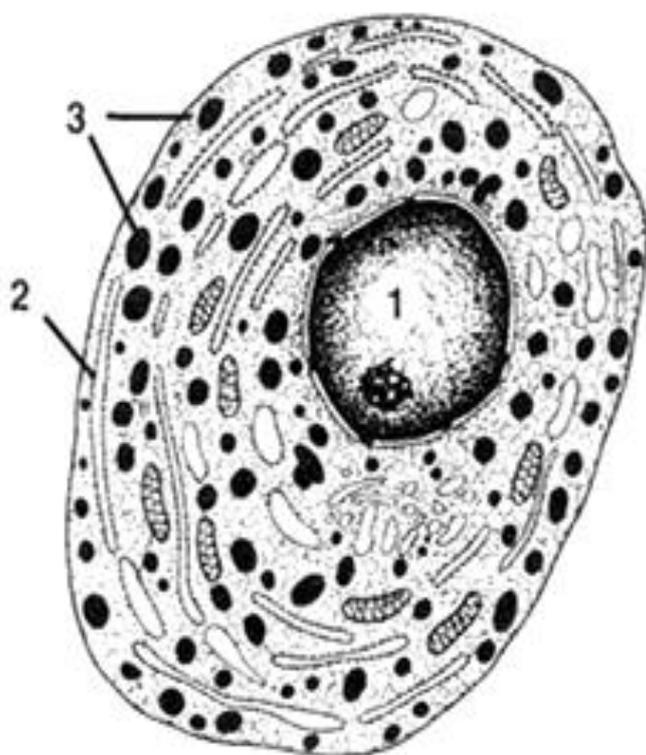
ГОРМОНЫ

Ацидофильные эндокриноциты представлены двумя типами клеток.

Ацидофилы синтезируют, накапливают в гранулах и секретируют пролактин и соматотропин.

Пролактин

Синтез пролактина происходит в ацидофильных аденоцитах (лактотропах) передней доли гипофиза. Пролактин - это крупный белок, представленный одной полипептидной цепью с тремя дисульфидными связями, состоящий из 199 аминокислотных остатков. При беременности объём передней доли удваивается за счёт увеличения числа лактотропов и их гипертрофии. Стимуляция соска и околососкового поля увеличивает секрецию пролактина.



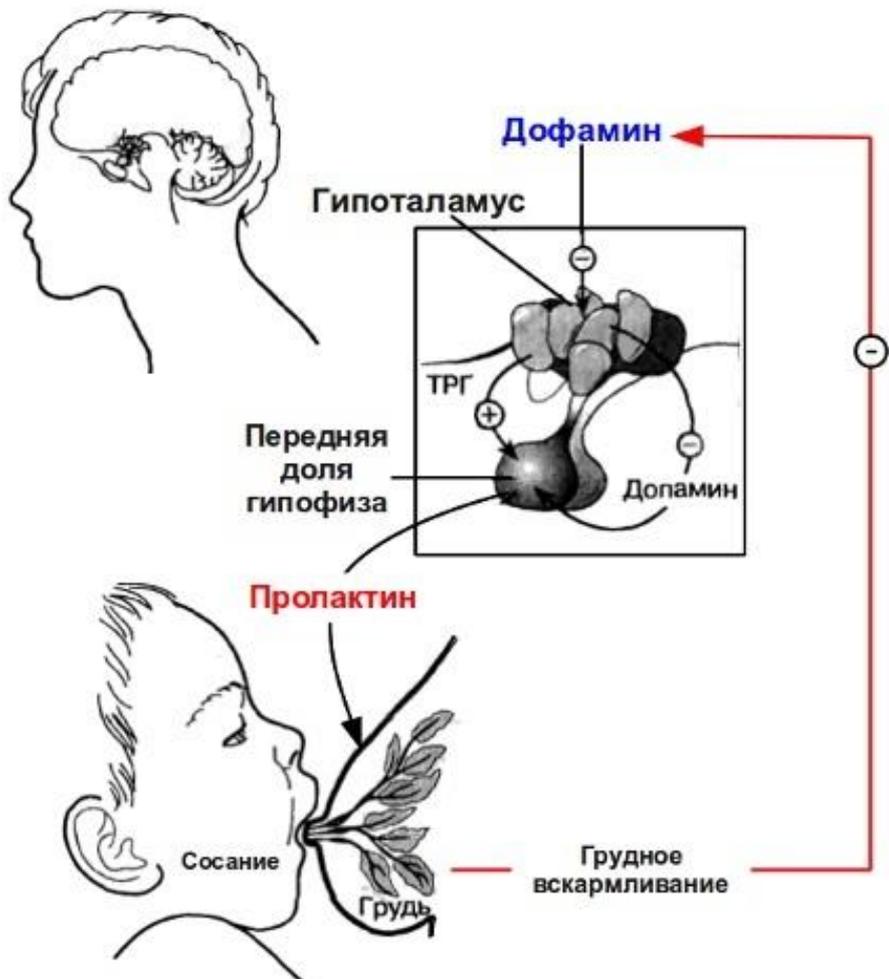
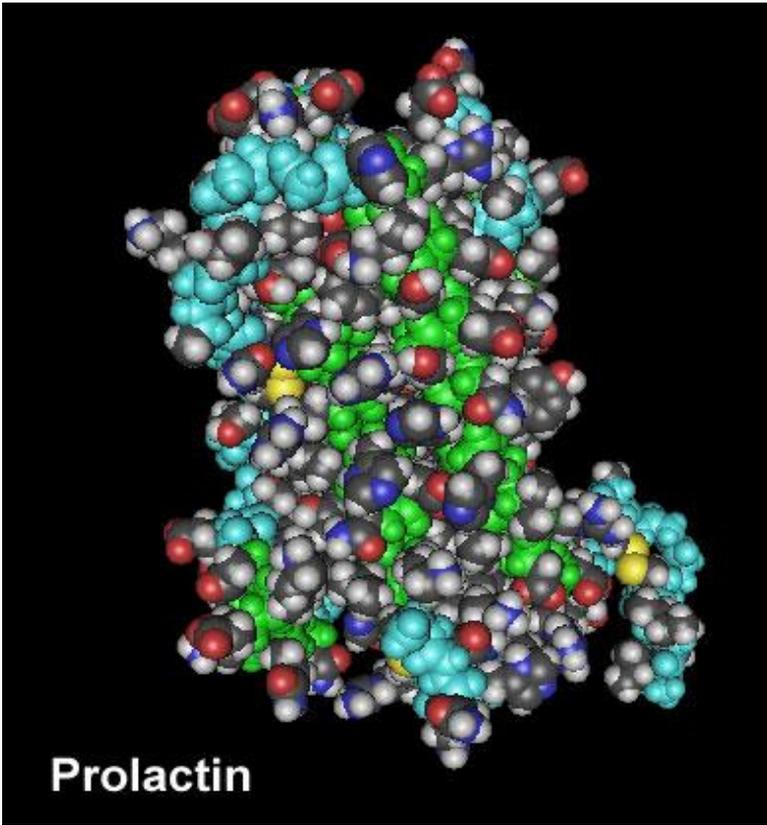
Лактотропоцит

фолликулами яичников и секрецию прогестерона жёлтым телом. В норме этот физиологический механизм предотвращает беременность следующим ребенком в период кормления грудью предыдущего и может предотвращать менструации в период кормления. Пролактин стимулирует проявления материнского инстинкта. В крови женщин уровень пролактина резко повышается перед родами.

Пролактин стимулирует рост молочных желез (увеличение числа долек и протоков в них) и способствует образованию молока. Гормон стимулирует синтез белка — лактальбумина, жиров и углеводов молока.

Пролактин отвечает за торможение овуляционного цикла, ингибируя секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и гонадотропного-рилизинг фактора (ГнТФ). У женщин пролактин способствует продлению существования желтого тела яичников (удлинению лютеиновой фазы цикла), тормозит овуляцию и наступление новой беременности,

снижает секрецию эстрогенов

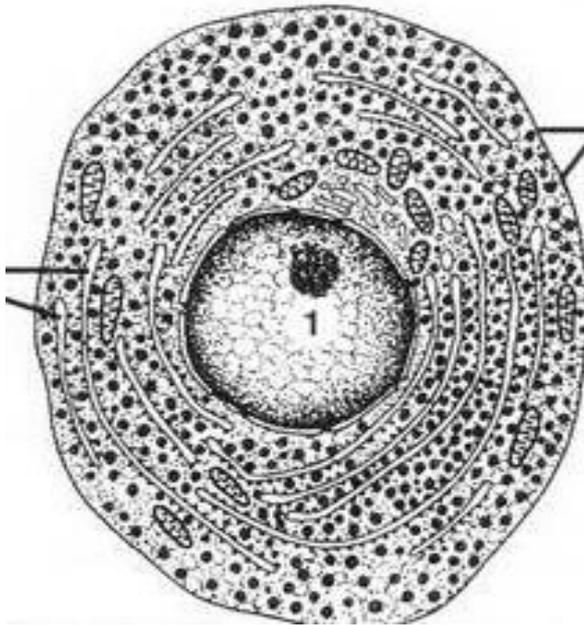


У мужчин пролактин стимулирует рост предстательной железы и семенных пузырьков. Влияет на водно-солевой обмен организма, задерживая воду и натрий в организме, усиливает эффекты альдостерона и вазопрессина, повышает образование жира из углеводов. Помимо основного действия, пролактин имеет важное биологическое значение – стимулирует рост внутренних органов, оказывает эритропоэтическое и гипергликемическое действие и др. Избыток пролактина, образующийся обычно при наличии опухолей из секретирующих пролактин клеток, приводит к прекращению менструаций (аменорея) и увеличению молочных желез у женщин и к импотенции – у мужчин.

Гормоны роста

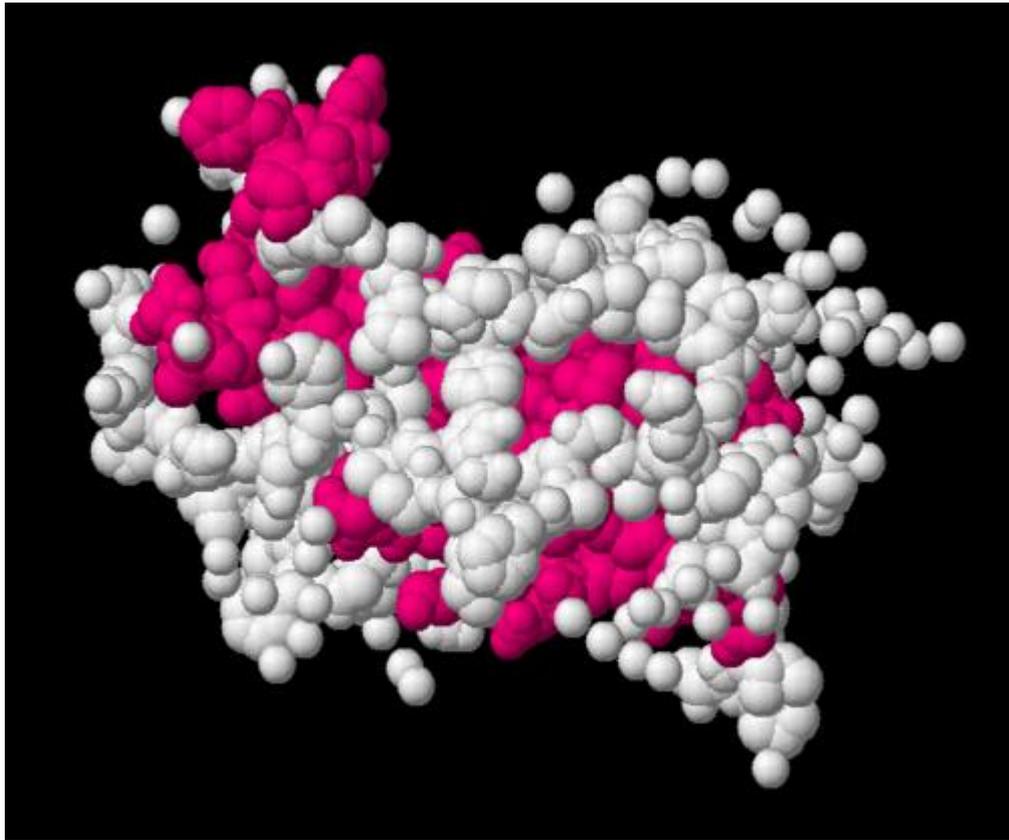
К этой группе относят гормон роста и хорионический соматомаммотрофин. Пять генов этих гормонов находится в хромосоме 17.

Гормон роста гипофизарный (СТГ, соматотропин, соматотропный гормон) - открыт в экстрактах передней доли гипофиза еще в 1921 г., однако в химически чистом виде получен только в 1956–1957 гг, нормально экспрессируется только в ацидофильных клетках (соматотропах) передней доли гипофиза. Концентрация его в гипофизе составляет 5–15 мг на 1 г ткани, что в 1000 раз превышает концентрацию других гормонов гипофиза. СТГ поступает в кровь циклически — «взрывами секреции», чередующимися с периодами прекращения секреции (продолжительность такого цикла измеряется минутами).



Соматотропоцит

СТГ человека состоит из 191 аминокислоты и содержит две дисульфидные связи; N- и C-концевые аминокислоты представлены фенилаланином.



Гормон роста, принимает участие в регуляции процессов *роста* и *физического развития*. Стимуляция процессов роста обусловлена способностью соматотропина усиливать образование белка в организме, повышать синтез РНК, усиливать транспорт аминокислот из крови в клетки. Наиболее ярко влияние гормона выражено на костную и хрящевую ткани.

Биологические эффекты этого гормона осуществляются через особый белковый фактор, образующийся в печени под влиянием гормона. Этот фактор был назван сульфлирующим *или* тимидиловым, поскольку он стимулирует включение сульфата в хрящи, тимидина – в ДНК, уридина – в РНК и пролина – в коллаген.

По своей природе этот фактор оказался пептидом с молекулярной массой 8000. Учитывая его биологическую роль, ему дали наименование «соматомедин», т.е. медиатор действия СТГ в организме.

Обнаружено, что у пигмеев на фоне нормального содержания соматотропина не образуется соматомедин С, что, по мнению исследователей, служит причиной их маленького роста.

Соматотропин влияет на углеводный обмен, оказывая *инсулиноподобное действие*. Гормон усиливает мобилизацию жира из депо и использование его в энергетическом обмене. Продукция соматотропина регулируется *соматолиберином* и *соматостатином* гипоталамуса. Снижение содержания глюкозы и жирных кислот, избыток аминокислот в плазме крови также приводят к увеличению секреции соматотропина. Вазопрессин, эндорфин стимулируют продукцию соматотропина.

Базофильные клетки аденогипофиза представлены тремя типами клеток (гонадотропами, тиротропами и кортикотропами).

Первый тип базофильных клеток – **гонадотропы** – вырабатывают два гонадотропных гормона – фолликулостимулирующий и лютеинизирующий:

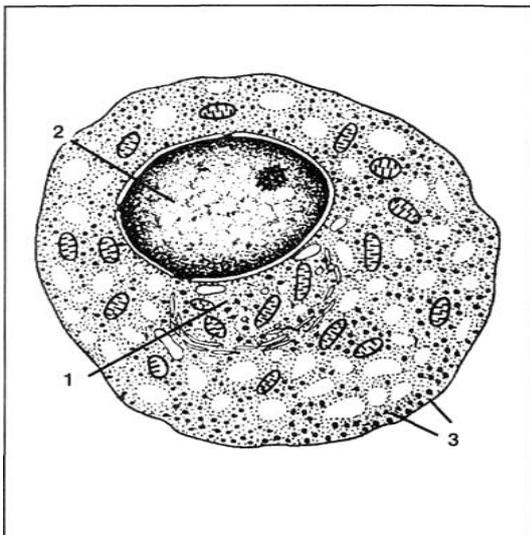
- фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) стимулирует рост фолликулов яичника и сперматогенез;
- лютеинизирующий гормон (ЛГ) способствует секреции женских и мужских половых гормонов и формирование желтого тела.

Биосинтез гонадотропинов регулируется гипоталамическим гормоном гонадолиберином. Образование гонадолиберина, ФСГ и ЛГ зависит от уровня эстрогенов и андрогенов и регулируется по механизму обратной связи. Гормон аденогипофиза пролактин угнетает продукцию гонадотропных гормонов. Тормозное действие на выделение ЛГ оказывают глюкокортикоиды.

Гонадотропные гормоны

В эту группу входят гипофизарные фоллитропин и лютропин, а также хорионический гонадотропин (ХГТ) плаценты. Гонадотропные гормоны - гликопротеины, состоящие из двух субъединиц (СЕ), с молекулярной массой 25000. Структура α -СЕ фоллитропина, лютропина, ХГТ и ТТГ идентична, а структура β -СЕ тех же гормонов различна. **Фоллитропин** (фолликулостимулирующий гормон) вызывает рост и созревание фолликулов яичников и их подготовку к овуляции. У мужчин под влиянием ФСГ происходит образование сперматозоидов. Фоллитропин регулирует овариальный цикл у женщин. У мужчин мишени фоллитропина - sustentocytes яичка (регуляция сперматогенеза). ФСГ выбрасывается в кровь импульсами с интервалом в 1-4 часа. Концентрация ФСГ во время выброса в 1,5-2,5 раза превышает средний уровень; выброс длится около 15 минут.

α -Ингибин - пептидный гормон, вырабатываемый зернистыми клетками фолликулов яичника и sustentocytes яичка, - подавляет секрецию фоллитропина.



гонадотропоциты

Лютропин (лютеинизирующий гормон) состоит из двух α - и β -субъединиц, которые в отдельности лишены биологической активности. Только их комплекс, образование которого, вероятнее всего, предопределено первичной структурой их, приводит к формированию биологически активной макромолекулярной структуры за счет гидрофобных взаимодействий. У женщин лютропин регулирует овариальный цикл и эндокринную функцию яичников, вызывает овуляцию и образованию желтого тела. ЛГ стимулирует образование женских половых гормонов — эстрогенов. У мужчин лютропин стимулирует синтез андрогенов.

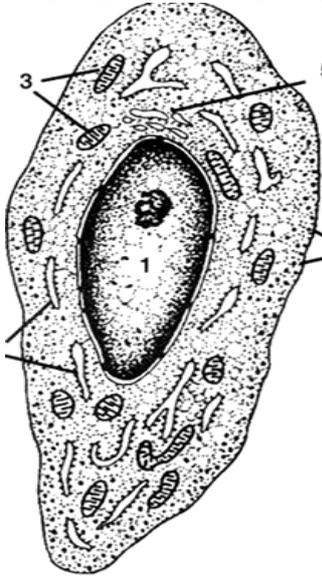
Хорионический гонадотропин (ХГТ) - гликопротеин, синтезируемый клетками трофобласта с 10-12 дней развития. При беременности ХГТ взаимодействует с

клетками жёлтого тела (синтезирующего и секретирующего прогестерон) яичников.

Второй тип базофильных клеток – **тиротропы** – вырабатывают тиреотропный гормон (ТТГ), стимулирующий активность щитовидной железы.

Тиреотропный гормон

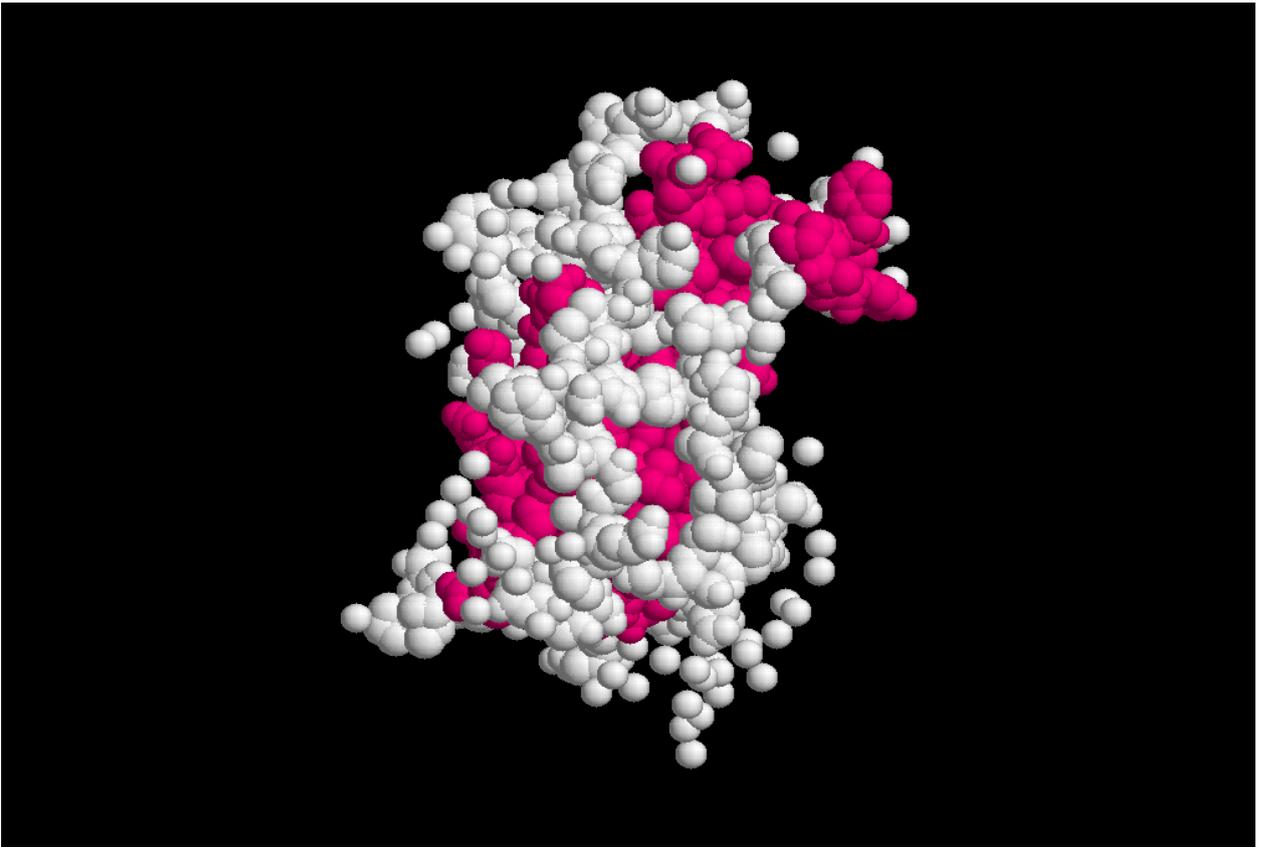
Тиротропин (тиреотропный гормон, ТТГ) синтезируется в базофильных клетках (тиротропы) передней доли гипофиза. Тиротропин является



сложным гликопротеином и содержит по две α - и β -субъединицы, которые в отдельности биологической активностью не обладают: молекулярная масса его около 30000. Соматостатин подавляет секрецию ТТГ, а гипоталамический тиролиберин стимулирует синтез и секрецию ТТГ. Гормоны щитовидной железы (T_3 и T_4), циркулирующие в крови, регулируют секрецию ТТГ по принципу отрицательной обратной связи. Увеличение содержания свободных T_4 и T_3 подавляет секрецию ТТГ. Уменьшение содержания свободных T_4 и T_3 стимулирует секрецию тиротропина. Рецептор ТТГ экспрессируется в фолликулярных клетках щитовидной железы, а также в ретробульбарных тканях. Тиротропин стимулирует дифференцировку эпителиальных клеток щитовидной железы (кроме т.н. светлых клеток, синтезирующих

тиротропоцит

тирокальцитонин) и их функциональное состояние (включая синтез тироглобулина и секрецию T_3 и T_4), регулирует биосинтез и секрецию гормонов в кровь тиреоидных гормонов.



Третий тип базофильных клеток – **кортикотропы** – вырабатывают адренокортикотропный гормон (АКТГ), который стимулирует активность коры надпочечников.

Адренокортикотропный гормон. АКТГ состоит из 39 аминокислот. Синтез АКТГ осуществляют кортикотропы преимущественно передней и в меньшей степени промежуточной доли гипофиза, а также некоторые нейроны ЦНС.

Строение молекулы АКТГ человека:

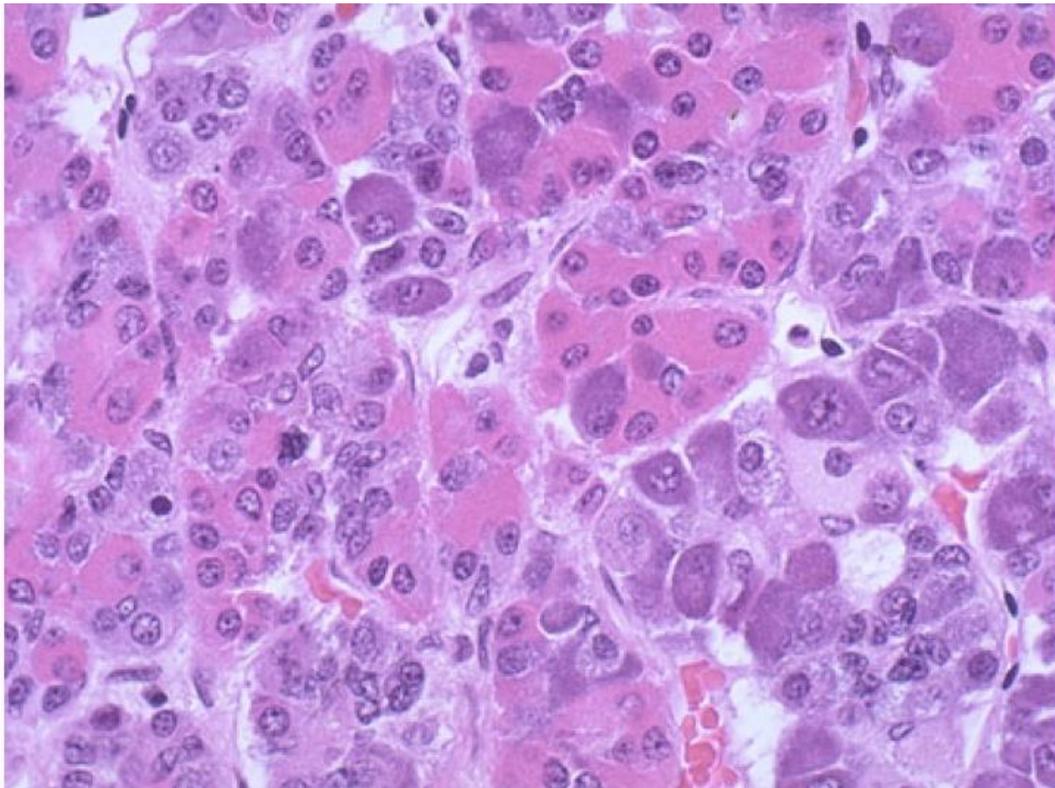
Н-Сер-Тир-Сер-Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли-Лиз-Про-Вал-Гли-
 –Лиз-Лиз-Арг-Арг-Про-Вал-Лиз-Вал-Тир-Про-Асп-Ала-Гли-Глу-
 –Асп-Гли-Сер-Ала-Глу-Ала-Фен-Про-Лей-Глу-Фен-ОН

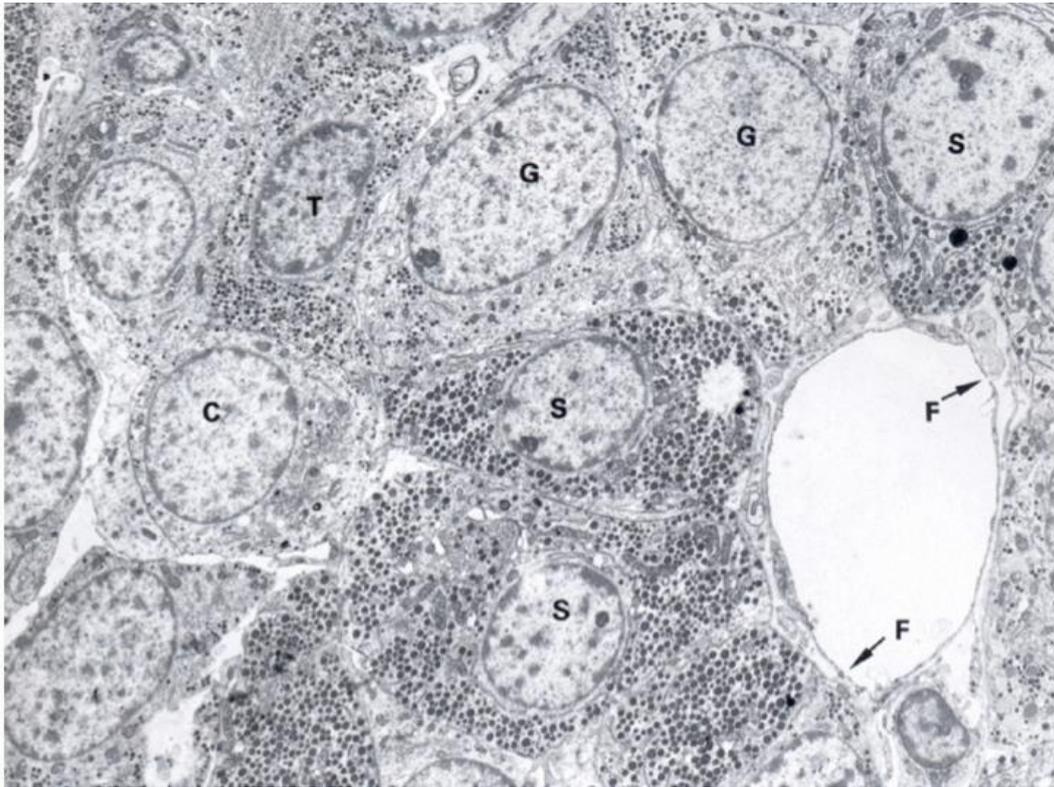
В молекуле АКТГ, как и других белковых гормонов, хотя и не открыты активные центры наподобие активных центров ферментов, однако предполагается наличие двух активных участков пептидной цепи, один из которых ответствен за связывание с соответствующим рецептором, другой – за гормональный эффект.

Данные о механизме действия АКТГ на синтез стероидных гормонов свидетельствуют о существенной роли аденилатциклазной системы. Предполагают, что АКТГ вступает во взаимодействие со специфическими рецепторами на внешней поверхности клеточной мембраны (рецепторы представлены белками в комплексе с другими молекулами, в частности с сиаловой кислотой). Затем сигнал передается на фермент аденилатциклазу, расположенную на внутренней поверхности клеточной мембраны, которая катализирует распад

АТФ и образование цАМФ. Последний активирует протеинкиназу, которая в свою очередь с участием АТФ осуществляет фосфорилирование холинэстеразы, превращающей эфиры холестерина в свободный холестерин, который поступает в митохондрии надпочечников, где содержатся все ферменты, катализирующие превращение холестерина в кортикостероиды. Вненадпочечниковые эффекты АКТГ заключаются в стимуляции липолиза (мобилизует жиры из жировых депо и способствует окислению жиров), увеличению секреции инсулина и соматотропина, накоплении гликогена в клетках мышечной ткани, гипогликемии, что связано с повышенной секрецией инсулина, усилении пигментации за счет действия на пигментные клетки меланофоры.

Продукция АКТГ подвержена суточной периодичности, что связано с ритмичностью выделения кортиколиберина. Гипоталамический кортиколиберин стимулирует синтез и секрецию АКТГ, а АКТГ стимулирует синтез и секрецию гормонов коры надпочечников (главным образом, глюкокортикоидов). Максимальные концентрации АКТГ отмечаются утром в 6 — 8 часов, минимальные — с 18 до 23 часов. Секреция АКТГ усиливается при стрессе, а также под влиянием факторов, вызывающих стрессогенные состояния: холод, боль, физические нагрузки, эмоции. Гипогликемия способствует увеличению продукции АКТГ. Торможение продукции АКТГ происходит под влиянием самих глюкокортикоидов по механизму обратной связи.





S – соматотропы, T – тиротропы, G – гонадотропы, C – кортикотропы, F – капилляры

Большинство клеток аденогипофиза – **хромофобные**. В отличие от описанных хромофильных клеток, хромофобные слабо воспринимают красители и не содержат отчетливых секреторных гранул.

Хромофобные клетки разнородны, к ним относятся:

- хромофильные клетки – после выведения гранул секрета;
- малодифференцированные камбиальные элементы;
- т.н. фолликулярно-звездчатые клетки.

Средняя (промежуточная) доля гипофиза представлена узкой полоской эпителия. Эндокриноциты промежуточной доли способны вырабатывать **меланоцитостимулирующий** гормон (МСГ), а также **липотропный** гормон (ЛПГ), усиливающий метаболизм липидов.

Меланотропины

α -, β - и γ -меланоцитостимулирующие гормоны (меланотропины), липотропины и β -эндорфин образуются из молекулы-предшественника - проопиомеланокортина (ПОМС). Продукты гена ПОМС все вместе называют меланокортинами. Первичные структуры меланотропинов двух типов гормонов – α - и β -меланоцитостимулирующие гормоны (α -МСГ и β -МСГ). α -МСГ состоит из 13 остатков аминокислот, расположенных в одинаковой последовательности:

$\text{CH}_3\text{-CO-NH-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-}$

–Про–Вал–СО–NH₂

В α-МСГ N-концевой серин ацетилирован, а C-концевая аминокислота представлена валинамидом.

β-МСГ - 22-членный пептид, удлинённый на 4 аминокислотных остатка с N-конца:

Н-Ала–Глу–Лиз–Лиз–Асп–Глу–Гли–Про–Тир–Арг–Мет–Глу–Гис–Фен–Арг–Трп–Гли–Сер–Про–Про–Лиз–Асп–ОН.

Липотропные гормоны (ЛТГ, липотропины)

В настоящее время известны β- и γ-липотропины. К биологическим свойствам β-липотропина относятся жиромобилизующее действие, кортикотропная, меланоцитстимулирующая и гипокальциемическая активность и, кроме того, инсулиноподобный эффект, выражающийся в повышении скорости утилизации глюкозы в тканях. Предполагают, что липотропный эффект осуществляется через систему аденилатциклаза–цАМФ–протеинкиназа, завершающей стадией действия которой является фосфорилирование неактивной триацилглицерол-липазы. Этот фермент после активирования расщепляет нейтральные жиры на диацилглицерол и высшую жирную кислоту.

Перечисленные биологические свойства обусловлены не β-липотропином, оказавшимся лишенным гормональной активности, а продуктами его распада, образующимися при ограниченном протеолизе. Оказалось, что в ткани мозга и в промежуточной доле гипофиза синтезируются биологически активные пептиды, наделенные опиатоподобным действием. Приводим структуры некоторых из них:

Н–Тир–Гли–Гли–Фен–Мет–ОН Н–Тир–Гли–Гли–Фен–Лей–ОН
Метонин-энкефалин Лейцин-энкефалин

Н–Тир–Гли–Гли–Фен–Мет–Тре–Сер–Глу–Лиз–Сер–Глн–Тре–Про–
Лей–Вал–Тре–Лей–Фен–Лиз–Асн–Ала–Иле–Вал–Лиз–Асн–Ала–Гис–
–Лиз–Лиз–Гли–Глн–ОН
β-Эндорфин

Общим типом структуры для всех трех соединений является тетра-пептидная последовательность на N-конце. Доказано, что β-эндорфин (31 АМК) образуется путем протеолиза из более крупного гипофизарного гормона β-липотропина (91 АМК); последний вместе с АКТГ образуется из общего предшественника – прогормона, названного проопиокортином (является, таким образом, препрогормоном), имеющим молекулярную массу 29 кДа и насчитывающим 134 аминокислотных остатка. Биосинтез и освобождение проопиокортина в передней доле гипофиза регулируется кортиколиберином гипоталамуса. В свою очередь из АКТГ и β-липотропина путем дальнейшего процессинга, в частности ограниченного протеолиза, образуются соответственно α- и β-меланоцитстимулирующие гормоны (α- и β-МСГ). С помощью техники клонирования ДНК, а также метода определения первичной структуры нуклеиновых кислот Сенджера в ряде лабораторий была раскрыта нуклеотидная последовательность мРНК–предшественника проопиокортина. Эти исследования

могут служить основой для целенаправленного получения новых биологически активных гормональных лечебных препаратов.

Ниже представлены пептидные гормоны, образующиеся из β -липотропина путем специфического протеолиза.

<i>Участок β-липотропина</i>	<i>Пептидный гормон</i>
1-58	γ -Липотропин
41-58	β -МСГ
61-65	Мет-энкефалин
61-76	α -Эндорфин
61-77	γ -Эндорфин
61-79	δ -Эндорфин
61-91	β -Эндорфин

Учитывая исключительную роль β -липотропина как предшественника перечисленных гормонов, приводим первичную структуру β -липотропина свиньи (91 аминокислотный остаток):

Н-Глу-Лей-Ала-Гли-Ала-Про-Про-Глу-Про-Ала-Арг-Асп-Про-Глу-Ала-Про-Ала-Глу-Гли-Ала-Ала-Ала-Арг-Ала-Глу-Лей-Глу-Тир-Гли-Лей-Вал-Ала-Глу-Ала-Глу-Ала-Ала-Глу-Лиз-Лиз-Асп-Глу-Гли-Про-Тир-Лиз-Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли-Сер-Про-Про-Лиз-Асп-Лиз-Арг-Тир-Гли-Гли-Фен-Мет-Тре-Сер-Глу-Лиз-Сер-Гли-Тре-Про-Лей-Вал-Тре-Лей-Фен-Лиз-Асп-Ала-Иле-Вал-Лиз-Асп-Ала-Гис-Лиз-Лиз-Гли-Гли-ОН

Повышенный интерес к указанным пептидам, в частности энкефалинам и эндорфинам, диктуется их необычайной способностью, подобно морфину, снимать болевые ощущения. Эта область исследования – поиск новых природных пептидных гормонов и (или) их направленный биосинтез – является интересной и многообещающей для развития физиологии, нейробиологии, неврологии и клиники.

Нейрогипофиз

Нейрогипофиз включает заднюю долю гипофиза и нейрогипофизарную часть ножки гипофиза. Нейрогипофиз состоит из клеток нейроглии— питуицитов, кровеносных сосудов, аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта и их окончаний на кровеносных капиллярах (аксо-вазальные синапсы). Собственная эндокринная функция питуицитов неизвестна, они содержат многочисленные промежуточные филаменты, пигментные гранулы и липидные включения. В отличие от передней доли гипофиза, задняя доля (нейрогипофиз)— часть мозга. Нейрогипофиз содержит аксоны и их окончания, принадлежащие нейронам с большим перикарионом. Подобные нейроны расположены в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса. Перикарионы нейронов, вырабатывающих релизинг-факторы для клеток-мишеней в передней доле гипофиза, имеют меньшие размеры. Большие нейроны гипоталамуса продуцируют вазопрессин и окситоцин, которые по аксонам транспортируются в заднюю долю, где и происходит их высвобождение из нейросекреторных клеток. Следовательно, задняя доля, как и передняя, служит местом выделения пептидных гормонов из гипоталамуса. В переднюю долю гипофиза гормоны гипоталамуса поступают по кровеносным

сосудам портальной системы, а в случае задней доли — по аксонам тех же нейронов, в которых они продуцируются.

Аксо-вазальные синапсы образованы терминальными расширениями аксонов нейросекреторных нейронов гипоталамуса, контактирующими со стенкой кровеносных капилляров срединного возвышения и задней доли гипофиза. Аксоны имеют локальные утолщения (нейросекреторные тельца), заполненные пузырьками и гранулами с гормонами.

Возрастные изменения.

В гипофизе новорожденных и детей 1-го года жизни, имеются гонадотропоциты. Это базофильные аденоциты округлой формы, тесно связанные со стенками кровеносных сосудов. Утверждение ряда исследователей об отсутствии в гипофизах детей гонадотропоцитов не обосновывается и теоретически, ибо в этом случае в гонадах должны наступить глубокие дистрофические изменения в герминативном эпителии, как при гипофизэктомиях. Гонадотропины гипофизами детей первых лет жизни выделяются, однако уровень их секреции значительно ниже, чем у взрослых.

В паренхиме аденогипофиза новорожденного клеточные элементы организованы в неправильные клеточные тяжи и гнезда, прослоенные синусоидными капиллярами, часто полнокровными. Ядра клеток крупные, круглой или овальной формы, светлые, с четкой структурой хроматина. Типичных базофилов очень мало, однако во многих из них содержится небольшое количество ШИК-положительных гранул. Превалируют дегранулированные.

Количество ацидофильных и хромофобных аденоцитов у разных детей варьирует. Ацидофильные клетки крупные, с четкими границами содержат в этот период мелкие, густо расположенные гранулы. Хромофобных аденоцитов, как правило, немного, они занимают центральное положение. То обстоятельство, что базофильные клетки преимущественно гипохромные (лишены или бедны зернистостью) и соответственно затруднено их выявление, явилось, очевидно, причиной дискуссии о структурной и функциональной незрелости гипофиза новорожденных. Однако наличие обоих видов секреторных клеток, их дегрануляция (свидетельство высокого функционального напряжения этого компонента) позволяют констатировать функциональную зрелость аденогипофиза в этот период.

Электронномикроскопический анализ аденогипофиза новорожденного ребенка позволяет заключить, что к моменту рождения этот орган является морфологически зрелым, о чем свидетельствует как наличие основных клеточных типов в ткани органа, так и тот факт, что клетки находятся в состоянии функциональной активности. О последнем можно судить по степени развития органоидов в базофилах и ацидофилах и по наличию секреторных гранул в их цитоплазме.

Хорошо идентифицируются клетки, продуцирующие соматотропный гормон. Они содержат большое количество типичных крупных гранул секрета, развитую цитоплазматическую сеть, на которой располагаются рибосомы; в достаточной степени развиты и другие клеточные органоиды. Определяются клетки, вырабатывающие АКТГ. В основном это дегранулированные клетки, однако содержащие характерные только для этого типа гранулы со светлым ободком

вокруг электронноплотного ядра и гранулы различной плотности. На электроннограммах хорошо различимы малые хромофобные аденоциты, почти не содержащие органоидов, и большие хромофобы - предстатии ацидофилов и базофилов.

Другие клеточные типы в гипофизе новорожденного определить с достоверностью не удается в связи с дегрануляцией клеток..

Обратная связь - от гонад к регулирующим центрам гипоталамуса и аденогипофизу - в женском организме возникает после рождения на 3-м году жизни, так как с этого момента в яичниках начинают определяться эстрогены.

После рождения у детей происходит увеличение массы передней доли гипофиза. Увеличиваются число и размеры ацидофильных и гомориположительных (тиреотропных) аденоцитов. Гонадотропные базофильные аденоциты большим изменениям не подвергаются.

Для аденогипофиза детского периода - с момента рождения и до 10 лет среди хромофилов характерно преобладание ацидофилов, а среди базофилов - тиреотропоцитов.

В подростковый период (11-14 лет у девочек и 12-15 лет у мальчиков), внешне проявляющийся в усиленном росте ребенка, структурные преобразования гипофиза связаны с увеличением процентного содержания ацидофильных аденоцитов. Характерны исключительно тесные взаимоотношения этих клеток с базофилами-тиреотропоцитами, сопровождающиеся строго последовательными циклическими изменениями в тех и других клетках. Фаза выведения гормона из тиреотропов (и уменьшение их размеров) сопровождается увеличением размеров ацидофильных аденоцитов и наоборот. Это свидетельствует о возможности функциональной взаимосвязи между двумя типами хромофилов в пределах органа. Однако и в подростковый период (препубертатный), как и у плодов до 4-месячного возраста, часть гиперхромных базофильных аденоцитов превращается в коллоид, отмечается появление ШИК-положительного вещества внутри фолликулов и эпителиальных тяжей. В препубертатный период создается впечатление малой активности гонадотропных базофильных аденоцитов, в которых еще, очевидно, не подготовлен механизм выведения гормона, в результате чего часть клеток подвергается голокриновому перерождению.

Период полового созревания и у мужчин и у женщин характеризуется постепенным нарастанием числа и размеров базофильных аденоцитов, благодаря чему увеличивается количество гонадотропоцитов.

Таким образом, периодам особенно активных дегрануляций базофильных аденоцитов (у плодов 4,5 месяцев и при половом созревании в постнатальный период) предшествуют малоактивные периоды их деятельности, когда отмечается превращение некоторых количеств базофилов, богатых ШИК-положительными веществами, в коллоид. В последующем, вместо погибших элементов дифференцируются новые базофильные аденоциты. В малоактивные периоды гонадотропины также попадают в кровь, но выделение их осуществляется на более низком уровне. Среди тиреотропных базофильных аденоцитов подобной морфологической цикличности, связанной с различными возрастными периодами, не выявлено.

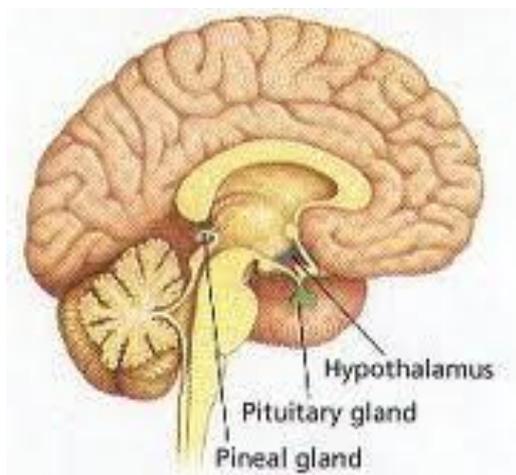
В период преклимакса и климакса (45-60 лет) как у мужчин, так и у женщин отмечается увеличение размеров гонадотропных базофилов и значительное усиление интенсивности окраски. Затем в цитоплазме некоторых базофильных

аденоцитов появляются вакуоли, в последующем увеличивающиеся в размерах. Этот процесс отдаленно напоминает описанные в литературе изменения базофильных клеток при кастрации и тиреоидэктомии.

Структурные изменения в гипофизе 70-75-летних людей проявляются в огрубении соединительнотканной стромы органа, утолщении стенок сосудов, уменьшении количества эпителиальной паренхимы органа. Изменения в гонадо- и тиреотропных базофильных аденоцитах связаны с дальнейшей их вакуолизацией и превращением некоторых клеток в коллоид. Сохранившиеся базофилы имеют крупные размеры и различную интенсивность при окраске.

ЭПИФИЗ

Эпифиз - (шишковидная, или пинеальная железа) небольшое образование, расположенное у позвоночных под кожей головы или в глубине мозга; функционирует либо в качестве воспринимающего свет органа либо как железа внутренней секреции, активность которой зависит от освещенности. У человека это образование по форме напоминает сосновую шишку, откуда и получило свое название (греч. *epiphysis* – шишка, нарост). Эпифизу придают шишковидную форму импульсный рост и васкуляризация капиллярной сети, которая врастает в эпифизарные сегменты по мере роста этого эндокринного образования. Эпифиз выпячивается в каудальном направлении в область среднего мозга и располагается в бороздке между верхними холмиками крыши среднего мозга. Форма эпифиза чаще овоидная, реже шаровидная или коническая. Масса эпифиза у взрослого человека около 0,2 г, длина 8-15 мм, ширина 6-10 мм. Максимального развития эпифиз достигает у детей до 7 лет.



Эпифиз, относится к нервным компонентам, обладающим эндокринной функцией. Здесь образуются серотонин, мелатонин и адреногломерулотропин. Все три вещества имеют сходную химическую природу - они являются производными триптофана. Известна роль эпифиза в выработке антигипоталамического фактора, обуславливающего связь эпифизарно-гипоталамической системы с гипоталамо-гипофизарной системой.

Развитие эпифиза

Зачатки шишковидной железы в эмбриогенезе человека появляются на 5-7-й неделе внутриутробного развития в виде выпячивания крыши промежуточного мозга. Впереди выпячивания зачатка собственно эпифиза располагается клеточная масса спонгиобластов, так называемый передний зачаток эпифиза. При дальнейшем развитии края эпифизарного выпячивания срастаются. Выпячивание, являющееся частью субкомиссурального органа, превращается в замкнутую полость - пинеальный желудочек, стенки которого постепенно утолщаются, в результате чего сама полость исчезает или заменяется мелкими трубочками (розетками). В эпифизе возникают два скопления спонгиобластов: спереди и сзади от пинеального желудочка из спонгиобластов образуются все виды макроглии, в то время как стенки пинеального желудочка выстланы эпендимой. В результате перемещения и взаимопроникновения спонгиобластических элементов (астроглии, олигодендроглии, эпендимы субкомиссурального органа) формируется своеобразная пинеальная ткань, в которую позднее с сосудами проникает и микроглия

Уже в эпифизе плода 3 месяцев четко определяются передний и задний отделы. Передний отдел, непосредственно за эпендимой, выстилающей заднюю стенку III желудочка, построен из редко расположенных овальных светлых ядер астроглии и мелких темных ядер олигодендроглии. Задний отдел представляется скоплением больших овальных ядер с мелкими глыбками хроматина, внешне сходными с ядрами гипендимы субкомиссурального органа. Между скоплениями ядер имеются более светлые участки, где проходят капилляры. Клетки эпифиза в этот период достаточно своеобразны и отличаются от нейроглиальных элементов окружающих частей мозга.

Ко второй половине внутриутробного развития эпифиз представляется вполне сформированным органом. Объем цитоплазмы клеток увеличивается, появляются зерна темно-бурого пигмента. Увеличивается инвагинация ядерной оболочки. Для этого срока развития характерен выраженный полиморфизм ядер.

Большие массы пигмента образуют скопления, вокруг которых пинеальные клетки располагаются в виде розеток, что придает эпифизу вид железистой структуры. В последующие месяцы происходит изменение в ориентации тяжелой пинеальных клеток, они представляются в виде диффузных полей, прослоенных капиллярами; такую структуру в первую очередь приобретает передний отдел, а затем и задняя часть.

На протяжении внутриутробного периода нередко наблюдается отставание в развитии эпифиза у плодов женского пола.

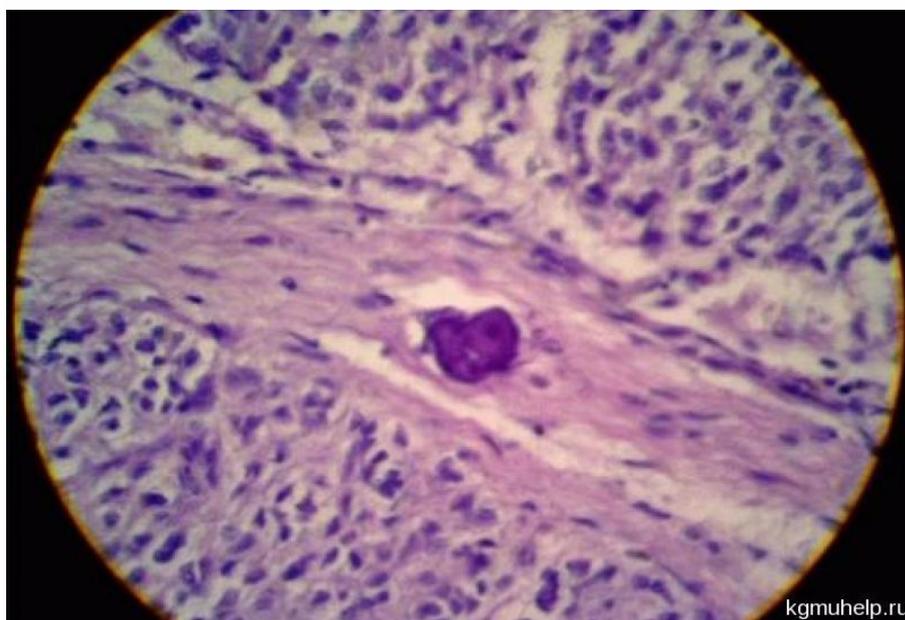
Эпифиз внутриутробного периода является функционирующей железой. Первые признаки секреции выявляются еще на 3-м месяце развития. Эпифиз начинает развиваться на пятой неделе эмбриогенеза из нейроэктодермы в виде выроста в области будущей крыши третьего желудочка. После рождения ребенка эпифиз теряет афферентные и эфферентные связи с мозгом. Максимального развития он достигает на седьмом году жизни, после чего наблюдается его возрастная инволюция. Часть пинеалоцитов атрофируется, стромальные компоненты разрастаются. В последние накапливаются шаровидной формы микроскопические наслоения карбонатных и фосфатных солей, которые имеют название мозгового песка.

Строение эпифиза.

Снаружи эпифиз окружен тонкой соединительнотканной капсулой, от которой отходят разветвляющиеся перегородки внутрь железы, образующие ее строму и разделяющие ее паренхиму на дольки. У взрослых в строме выявляются плотные слоистые образования - эпифизарные конкреции, или мозговой песок.

В паренхиме различают клетки двух типов - секретообразующие пинеалоциты и поддерживающие глиальные, или интерстициальные клетки. Пинеалоциты располагаются в центральной части долек. Они несколько крупнее опорных нейроглиальных клеток. От тела пинеалоцита отходят длинные отростки, ветвящиеся наподобие дендритов, которые переплетаются с отростками глиальных клеток. Отростки пинеалоцитов направляются к фенестрированным капиллярам и контактируют с ними. Среди пинеалоцитов различают светлые и темные клетки.

Глиальные клетки преобладают на периферии долек. Их отростки направляются к междольковым соединительнотканным перегородкам, образуя своего рода краевую кайму дольки. Эти клетки выполняют, в основном, опорную функцию.



В эпифизе образуются:

гормон мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) синтезируется и секретируется в цереброспинальную жидкость и в кровь преимущественно в ночные часы.

Серотонин (5-гидрокситриптамин) синтезируется преимущественно в дневные часы.

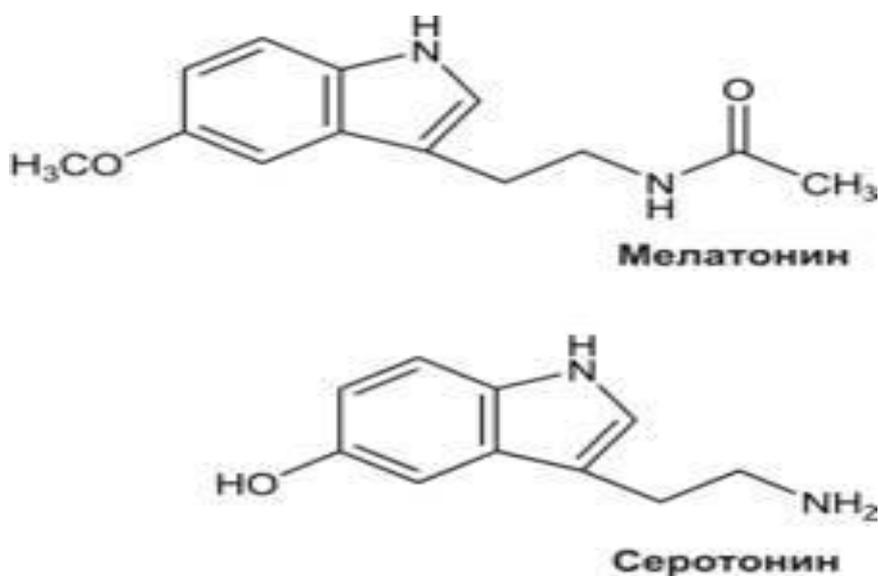


Рис. 1-7. Мелатонин и серотонин.

Во-первых, в экспериментах было показано, что при удалении эпифиза у молодых животных усиливается выработка гонадотропинов передней долей гипофиза, и наступает раннее половое созревание. Введение животным экстрактов эпифиза, наоборот, угнетает деятельность гонад и половую активность. Таким образом, можно сказать, что эпифиз тормозит выработку половых гормонов и половую функцию.

Во-вторых, нарушение связи эпифиза с нижележащими нервными образованиями путем разрушения субкомиссурального тела, но при сохраненном эпифизе, приводит к снижению скорости секреции альдостерона надпочечниками. Если одновременно разрушается и субкомиссуральное тело, и эпифиз, то секреция альдостерона не меняется. Удаление эпифиза вызывает вначале кратковременное понижение секреции этого гормона надпочечниками, а затем - длительное повышение. Отсюда можно сделать вывод о том, что эпифиз тормозит секрецию альдостерона надпочечниками.

В-третьих, эпифиз имеет связь со зрительным анализатором, через который осуществляется регуляция активности этой железы: при освещении (в дневное время) активность эпифиза возрастает, а при затемнении (ночью) снижается. Отмечаются также определенные суточные различия в динамике секреции и серотонина, и мелатонина. Учитывая, что эпифиз регулирует целый ряд важных реакций организма, а в связи со сменой освещенности эта регуляция циклична, можно сказать, что он является одним из центров так называемых «биологических часов», функционирующих в организме.

Роль нарушений функции эпифиза в патогенезе каких-либо конкретных заболеваний пока не установлена. Однако учитывая его значение в биоритмах организма и влияние на функцию желез внутренней секреции, в том числе и на надпочечники, логично предположить, что с его патологией могут быть связаны нарушения процессов адаптации.

Возрастные изменения.

Эпифиз периода новорожденности отличается от эпифиза плодов последнего месяца беременности меньшим весом и размером. Этот период характеризуется

отсутствием упорядоченности в распределении клеток. Тяжи пинеальных клеток разнообразной формы окружают нежные сетчатые прослойки стромы. Оболочка эпифиза иногда вдаётся внутрь паренхимы более толстыми, но короткими септами, которые очень быстро теряются в паренхиме. Железа обильно васкуляризирована. Клетки местами сгруппированы более компактно, они бедны цитоплазмой. Очевидно, это участки менее дифференцированных клеток. Характерно определенное разнообразие структуры их ядер: темные и светлые. Регистрируются переходные формы ядер, вплоть до пикнотических. Крупные пигментные скопления исчезают. Характерной чертой эпифиза новорожденных является наличие темных и светлых клеток. При оптическом анализе светлые клетки представляются богатыми цитоплазмой со светлыми округлыми ядрами. Цитоплазма вакуоляризирована.

В эпифизе новорожденного, по сравнению со взрослым, темные клетки встречаются значительно чаще, присутствуют переходные формы. В цитоплазме клеток мало органоидов: митохондрии чаще округлой или овальной формы, пластинчатый комплекс занимает незначительную часть цитоплазмы, цистерны цитоплазматической сети короткие. Обязательный компонент цитоплазмы - свободные рибосомы, полисомы, микротрубочки.

Шишковидная железа детей 1-го года жизни характеризуется сложными изменениями в клеточном составе и в общей организации. В течение первых 3-4 месяцев постнатальной жизни постепенно исчезают тяжи темных клеток; к году их количество уменьшается вдвое. С исчезновением тяжей темных клеток микроструктура эпифиза утрачивает подобие дольчатости. Весь эпифиз становится как бы единой долькой. Это так называемый гомогенный, или целлюлярный, тип строения, свидетельствующий о завершении внутриутробных переориентировок и рекомбинаций тканевых элементов. К концу 1 года видны глиальные прослойки с нежными ретикулярными волокнами.

Таким образом, единственной группой клеток в этот период уже становятся светлые клетки. В них полностью исчезает пигмент. В цитохимической организации возникают существенные преобразования. Возрастает общий объем цитоплазмы, увеличиваются в числе митохондрии и, кроме мелких форм, появляются крупные овальные митохондрии. Возрастает количество и размер цистерн. Фигуры митоза, еще обнаруживаемые у новорожденного, в этот период практически не встречаются.

На 2-м году жизни и в последующие годы не происходит сколько-нибудь коренных изменений в структуре железы. Процесс складывается из видимого роста органа.

Строма железы становится более развитой, широкие прослойки делят железу на дольки - устанавливается дольчатое строение железы. Около сосудов и в толще паренхимы четко обнаруживаются сплетения волокон с маленькими булавовидными утолщениями на их концах. Ядра клеток имеют пузырьковидный вид, преобладают более темные ядра. Разрастается строма, вначале нежная, с сочными круглыми, веретенообразными клетками, затем постепенно она превращается в волокнистую ткань, бедную клетками. Процесс прогрессирует и складывается из уменьшения общего числа пинеалоцитов при сохранении прежнего объема эпифиза. Признаки дегенеративных изменений появляются к 6 годам: нарастание количества волокон нейроглии, отложение кальция и других солей в виде крупинки мозгового песка.

Возрастное развитие пинеалоцитов, заключается преимущественно в изменении ядер. После 30 лет замечаются почкование и фрагментация ядер, а у пожилых людей - и картины амитоза.

С возрастом несколько чаще (после 40 лет в 30%) встречается альвеолярный тип строения, что свидетельствует об убывании части паренхимы. Очаговые глиозы и кисты наблюдаются во всех возрастных группах, но особенно часто в периоды активной жизнедеятельности (10-40 лет). Основная физиологическая тенденция возрастных изменений железы состоит, по-видимому, в компенсаторных реакциях пинеальной ткани на изнашивание секреторных клеток в процессе их жизнедеятельности. Тем не менее к старости, вероятно, функциональная активность эпифиза постепенно снижается. Некоторое количество пинеалоцитов претерпевает атрофию, а строма разрастается, и в ней увеличивается отложение конкреций - фосфатных и карбонатных солей в виде слоистых шариков - т.н. мозговой песок.

Следует еще раз подчеркнуть, что процессы роста и дифференцировки тканей шишковидного тела не укладываются в каждом случае в определенную закономерность.

APUD-система.

Совокупность одиночных гормонпродуцирующих клеток называют диффузной эндокринной системой. Значительное число этих эндокриноцитов находится в слизистых оболочках различных органов и связанных с ними железах. Они особенно многочисленны в органах пищеварительной системы. Клетки диффузной эндокринной системы в слизистых оболочках имеют широкое основание и более узкую апикальную часть. В большинстве случаев для них характерно наличие аргирофильных плотных секреторных гранул в базальных отделах цитоплазмы. Секреторные продукты клеток диффузной эндокринной системы оказывают как местные (паракринные), так и дистантные эндокринные влияния. Эффекты этих веществ очень разнообразны.

В настоящее время понятие диффузной эндокринной системы синонимично понятию APUD-системы. Многие авторы рекомендуют пользоваться последним термином, а клетки этой системы называть "апудоциты". APUD- это аббревиатура, составленная из начальных букв слов, обозначающих самые важные свойства этих клеток - **Amine Precursor Uptake and Decarboxylation**, - поглощение предшественников аминов и их декарбоксилирование. Под аминами подразумевается группа **нейроаминов** - катехоламинов (например, адреналин, норадреналин) и индоламинов (например, серотонин, дофамин).

ЕС-клетки

Рассеянные единичные ЕС-клетки обнаруживаются и в фундальном отделе. Значительное число ЕС-клеток сосредоточено в двенадцатиперстной, а также в тонкой кишке и в ректосигмоидном отделе толстой кишки. ЕС-клетки представляют собой одну из самых больших популяций эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта.

Клетки имеют треугольную форму, апикальная их часть выступает в просвет железы. ЕС-клетки снабжены длинными цитоплазматическими отростками. Гранулы дают аргентафинную, аргирофильную реакцию, т. е. окрашиваются серебром. ЕС-клетки продуцируют серотонин, некоторые пептиды, в частности опиоиды. Последние представлены дериватами трех опиоидных семейств: проономеланокортина, проэнкефалина и продиформина. Они секретируют 80-95% серотонина в организме и способны синтезировать мелатонин, мотилин и субстанцию Р. Необходимо отметить, что ЕС-клетки желудка больше вырабатывают субстанцию Р, чем мотилин. В противоположность сказанному, ЕС-клетки двенадцатиперстной кишки больше синтезируют мотилин.

Физиологическая функция серотонина.

Серотонин играет важную роль в регуляции моторики и секреции в желудочно-кишечном тракте, усиливая его перистальтику и секреторную активность. Кроме того, серотонин играет роль фактора роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов, усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. Сами бактерии толстой кишки также вносят некоторый вклад в секрецию серотонина кишечником, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан. При дисбактериозе и ряде других заболеваний толстой кишки продукция серотонина кишечником значительно снижается. Массивное высвобождение серотонина из погибающих клеток слизистой желудка и кишечника при воздействии цитотоксических химиопрепаратов является одной из причин возникновения тошноты и рвоты, диареи при химиотерапии злокачественных опухолей. Аналогичное состояние бывает при некоторых злокачественных опухолях, эктопически продуцирующих серотонин.

Серотонин также является одним из важных медиаторов аллергии и воспаления. Он повышает проницаемость сосудов, усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивает содержание эозинофилов в крови, усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов аллергии и воспаления.

Местное (например, внутримышечное) введение экзогенного серотонина вызывает сильную боль в месте введения. Предположительно серотонин наряду с гистамином и простагландинами, раздражая рецепторы в тканях, играет роль в возникновении болевой импульсации из места повреждения или воспаления.

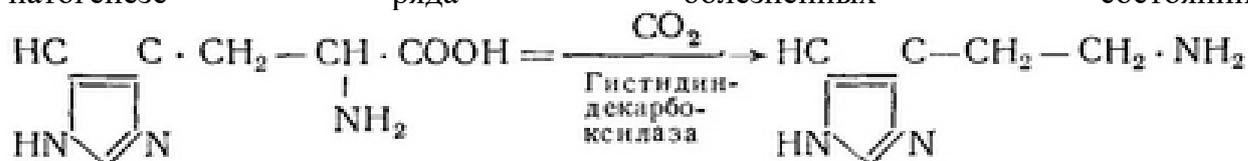
Серотонин также играет важную роль в процессах свёртывания крови. Тромбоциты крови содержат значительные количества серотонина и обладают способностью захватывать и накапливать серотонин из плазмы крови. Серотонин повышает функциональную активность тромбоцитов и их склонность к агрегации и образованию тромбов. Стимулируя специфические серотониновые рецепторы в печени, серотонин вызывает увеличение синтеза печенью факторов свёртывания крови. Выделение серотонина из повреждённых тканей является одним из механизмов обеспечения свёртывания крови по месту повреждения. Серотонин часто называют «гормоном счастья», он вырабатывается в организме в моменты экстаза, его уровень повышается во время эйфории и понижается во время депрессии. Серотонин вырабатывается шишковидной железой из незаменимой аминокислоты триптофана. Для выработки серотонина обязательно нужен ультрафиолет, недостаток ультрафиолета в зимнее время года и является причиной столь распространенной сезонной депрессии. Серотонин «руководит» очень

многими функциями в организме. Например, очень интересны исследования его влияния на проявление боли. Доктором Виллисом доказано, что при снижении серотонина повышается чувствительность болевой системы организма, то есть даже самое слабое раздражение отзывается сильной болью.

ЕСL-клетки

Энтерохромаффиноподобные клетки (ЕСL-клетки) составляют 35 % от всех нейроэндокринных клеток желудка здорового человека. Форма их разнообразна, они расположены на базальной мембране в теле и в нижних отделах желудочных желез. Цитоплазматические отростки отходят на значительное расстояние от верхушки клетки. В цитоплазме содержится много секреторных гранул. Эти клетки продуцируют гистамин. На ультраструктурном уровне характерным признаком ЕСL-клеток служит присутствие многочисленных светлых везикул, которые являются местом хранения гистамина и небольшого количества везикул с электронно-плотным материалом, содержащим хромогранин А — анионный белок, повсеместно экспрессирующий в эндокринных клетках и играющий роль в упаковке секреторных продуктов в клетках. Пептидным продуктом, происходящим из хромогранина А, является панкреастатин. Панкреастатин ингибирует секрецию париетальных клеток.

Гистамин является одним из эндогенных факторов (медиаторов), участвующих в регуляции жизненно важных функций организма и играют важную роль в патогенезе ряда болезненных состояний.



Гистидин

Гистамин

В обычных условиях гистамин находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии. При различных патологических процессах (анафилактический шок, ожоги, отморожения, сенная лихорадка, крапивница и другие аллергические заболевания), а также при поступлении в организм некоторых химических веществ количество свободного гистамина увеличивается. Гистамин оказывает широкий спектр биологического действия. По механизму действия на кровеносные сосуды он резко отличается от других биогенных аминов, так как обладает сосудорасширяющим свойством. Большое количество гистамина образуется в области воспаления, что имеет определенный биологический смысл. Вызывая расширение сосудов в очаге воспаления, гистамин тем самым ускоряет приток лейкоцитов, способствуя активации защитных сил организма. Кроме того, гистамин участвует в секреции соляной кислоты в желудке, что широко используется в клинике при изучении секреторной деятельности желудка (гистаминовая проба). Он имеет прямое отношение к явлениям сенсibilизации и десенсibilизации. При повышенной чувствительности к гистамину в клинике используют антигистаминные препараты, оказывающие влияние на рецепторы сосудов. Гистамину приписывают также роль медиатора боли.

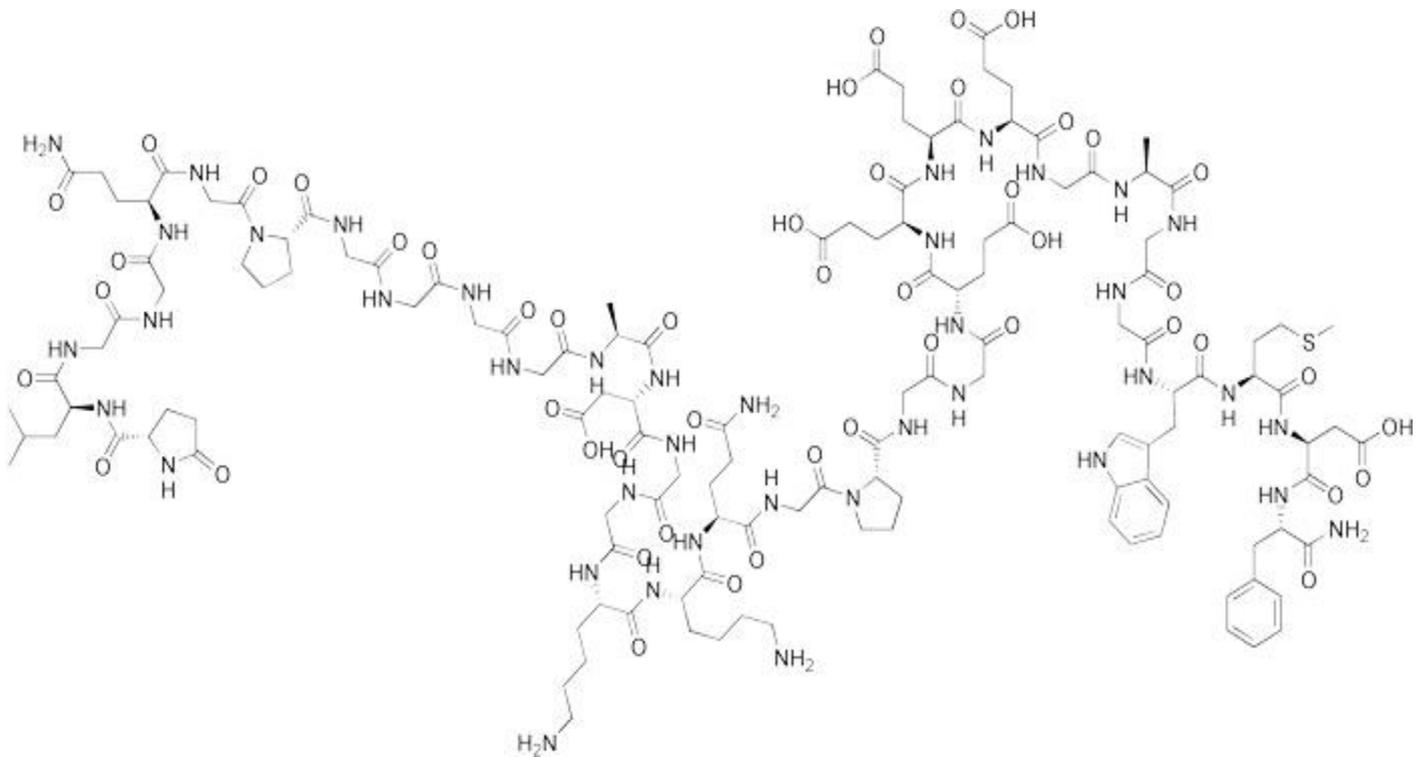
G-клетки

Гастринпродуцирующие клетки (G-клетки). Локализуются в нижней трети пилорических желез, а также в шейках, реже в средней трети желудочных желез, в значительном количестве имеются в поджелудочной железе и несколько меньшем — в тонком кишечнике

(двенадцатиперстной кишке). Помимо **гастрина** в G-клетках вырабатывается **холецистокинин**, **метэнкефалин**, а также полипептид, относящийся к гену кальцитонина.

Функции Гастрина:

За счет гормона гастрина увеличивает количество вырабатываемого желудочного сока, что в большей степени сказывается на производстве соляной кислоты.



Гастрин способствует увеличению выработки пепсина.

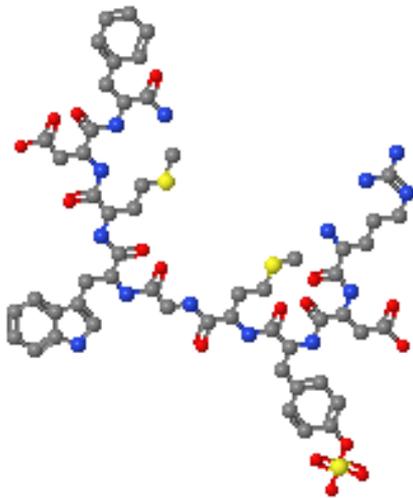
Обеспечивает оптимальные условия для максимально эффективного преобразования пищи. Гастрин пропорционально увеличивает секрецию слизи в желудке. Защищает стенки желудка от агрессивного воздействия пепсина и соляной кислоты. Гастрин обеспечивает торможение опорожнения желудка, за счет чего пища успевает достаточно тщательно переработаться при помощи пепсина и соляной кислоты. Гастрин увеличивает выработку холецистокинина, секретина, соматостанина. Так же создает условия для осуществления последующей фазы пищеварения.

I-клетка

Эндокринная клетка слизистой оболочки тонкой кишки, продуцирующая нейропептидный гормон **холецистокинин**. Большинство I-клеток располагаются в

двенадцатиперстной кишке. Некоторое количество I-клеток имеется в проксимальной части [тощей кишки](#).

Функции холецистокинина:



Холецистокинин выступает медиатором в разнообразных процессах, происходящих в организме, в том числе, в пищеварении. Как ни странно, но холецистокинин называют также «гормоном паники». Существует такое понятие, как «беспричинная паника», так вот у людей с этой проблемой уровень холецистокинина значительно превышает норму. И страдают этим достаточно немалое количество населения земли – от 2-х до 4-х %, встречается это заболевание преимущественно у молодых, у женщин в два раза чаще, чем у мужчин. Влияет на пищевое поведение человека,

вызывая чувство сытости и контролируя аппетит. Низкомолекулярные формы холецистокинина инактивируются при первом проходе через печень, в то время как крупномолекулярный холецистокинин попадает из печени в системный кровоток. Концентрация холецистокинина в крови здорового человека 5—800 нг/л. По кровотоку холецистокинин может попадать через почки в мочу, сохраняя при этом биологическую активность. Стимуляторами секреции холецистокинина являются поступающие в тонкую кишку из желудка в составе химуса белки, жиры, особенно с наличием жирных кислот с длинной цепью, составные компоненты желчегонных трав, кислоты. Также стимулятором выделения холецистокинина является гастрин-рилизинг пептид.

Холецистокинин стимулирует расслабление сфинктера Одди; увеличивает ток печёночной желчи; повышает панкреатическую секрецию; снижает давление в билиарной системе: вызывает сокращение привратника желудка, что тормозит перемещение переваренной пищи в двенадцатиперстную кишку. Холецистокинин является блокатором секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. Ингибитором холецистокинина является соматостатин.

К-клетка

Эндокринная клетка слизистой оболочки тонкой кишки, продуцирующая нейропептидный гормон **глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП)**. Большинство К-клеток располагаются в двенадцатиперстной кишке. Некоторое количество К-клеток имеется в проксимальной части тощей кишки. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид—инкретин, пептидный гормон из семейства секретина. Также называется: *глюкозозависимый инсулинотропный пептид, гастроингибиторный полипептид, гастроингибиторный пептид, желудочный ингибиторный пептид, GIP, ГИП*.

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид человека содержит 42 аминокислотных остатка. N-Tyr-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Met-Asp-Lys-Ile-His-Gln-Glii-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-Lys-

Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asii-Ile-Thr-GiD-OH. Одна часть молекулы глюкозозависимого инсулиотропного полипептида совпадает с молекулой секретина, другая — с молекулой глюкагона. Основная функция глюкозозависимого инсулиотропного полипептида — стимулирование продукции бета-клетками поджелудочной железы инсулина в ответ на приём пищи. Кроме того, глюкозозависимый инсулиотропный полипептид тормозит абсорбцию жиров, угнетает реабсорбцию натрия и воды в желудочно-кишечном тракте, ингибирует липопротеинлипазу.

Д-клетки.

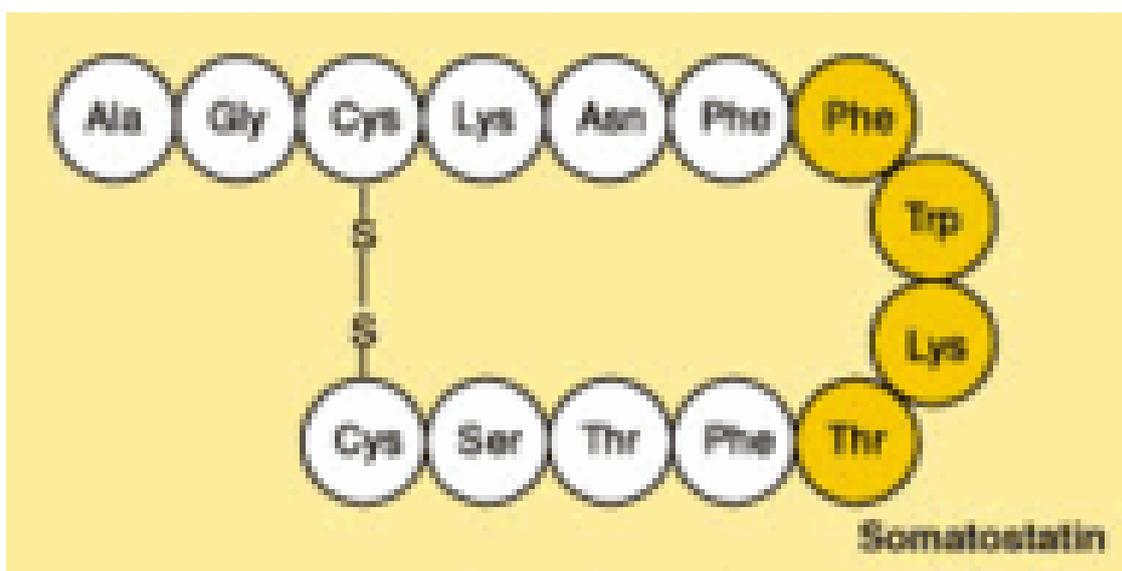
Определяются в пилорическом отделе желудка, в двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, тонкой кишке. Они секретируют соматостатин. Д-клетки имеют тонкие вытянутые от тела к соседним клеткам отростки, оканчивающиеся булавовидным утолщением. В D₁-клетках тонкой кишки продуцируется вазоинтестинальный пептид (ВИП), который расширяет кровеносные сосуды и снижает артериальное давление, а также стимулирует выделение гормонов поджелудочной железы.

Гормон **соматостатин** — полипептид, состоящий из 14 аминокислот и имеющий чрезвычайно короткий период полувыведения, равный 3 мин. Почти все факторы, связанные с поступлением пищи, стимулируют продукцию соматостатина. К ним относят: увеличение глюкозы в крови; увеличение аминокислот; увеличение жирных кислот; увеличение концентрации различных гастроинтестинальных гормонов, высвобождающихся в верхних отделах желудочно-кишечного тракта в ответ на прием пищи.

В целом **соматостатин** обладает многочисленными тормозными влияниями: 1. Действуя локально в пределах островков Лангерганса, подавляет секрецию как инсулина, так и глюкагона.

2. Снижает моторику желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря.

3. Тормозит как секрецию, так и всасывание в желудочно-кишечном тракте.



Суммируя эту информацию, можно предположить, что главной функцией соматостатина является продление времени поступления питательных веществ в

ровоток. В то же время влияние соматостатина, подавляющее секрецию инсулина и глюкагона, снижает использование поступивших питательных веществ тканями, что предупреждает быстрое истощение источников питательных веществ и поэтому делает их доступными в течение более длительного периода.

Мо-клетка

Эндокринная клетка слизистой оболочки тонкой кишки, продуцирующая **мотилин**, который увеличивает перистальтические сокращения тонкой кишки.

Р-клетки.

Эти клетки имеют малые размеры, компактную конфигурацию с отсутствием отростков и округлыми гранулами 100-140 нм с плохо различимой сердцевинной средней плотности. В них часто обнаруживают большое количество липофусциновых тел. **Р-клетки** секретируют **бомбезин**, стимулирующий выделение соляной кислоты и панкреатического сока, богатого ферментами, а также усиливают сокращение гладкой мускулатуры желчного пузыря.

Бомбезин выполняет функцию освобождающего фактора при выделении гастрина и холецистокинина. В связи с этим он вызывает стимуляцию желудка и поджелудочной железы, сокращает желчный пузырь и усиливает движение кишечника. С помощью иммунологических методов исследования было установлено, что в нервных клетках коры головного мозга, гипоталамуса, гипофиза, шишковидной железы и мозжечка, кроме обычных гормонов органов пищеварения, содержится и бомбезин. Он не имеет себе равных среди известных веществ по способности воздействовать на терморегуляцию. Кроме того, он увеличивает содержание глюкозы в крови, повышает концентрацию глюкагона, снижает уровень инсулина и угнетает потребление пищи голодными крысами. Это единственный пептид, который регулирует чувство насыщения, так как он влияет не на частоту приема пищи, а лишь на съеденное количество. Поступление бомбезина в желудочки мозга препятствовало возникновению язв желудка при стрессе. При этом снижалась секреция соляной кислоты и возрастало выведение слизи. Бомбезин стимулирует также секрецию соматотропного и лактотропного гормонов. Его свойства позволяют предполагать, что он является нейромедиатором в нервных структурах.

Н-клетки

Располагаются в слизистой тонкой кишки, вырабатывают **нейротензин**, который увеличивает кровоток в подвздошной кишке и уменьшает перистальтические сокращения тонкой и толстой кишок.

GL-клетки.

Располагаются в слизистой желудка, тонкой и толстой кишки. Вырабатывают **глицентин**, размер гранул секрета 400нм. Глицентин стимулирует глюкогенолиз гепатоцитов, что ведет к увеличению уровня концентрации глюкозы в крови.

У-клетки.

Ультраструктура этих клеток имеет ряд особенностей. В них, так же как и в ЕС-клетках, содержатся полиморфные гранулы, но они заметно крупнее, чем в ЕС-клетках. У-клетки не аргентаффины. Эти клетки контактируют с сосудами, соседними эндокринными клетками и даже с клетками соединительной ткани

собственной пластинки. Таким образом, U-клетки обладают как эндокринной, так и паракринной функцией, стимулируя секрецию соляной кислоты. Вырабатываемые ими продукты представлены дериватами опиоидных пептидных семейств: проэнолиланокортина, проэнкефалина, продинорфина

S-клетка

Эндокринная клетка слизистой оболочки тонкой кишки, продуцирующая **секретин**. В основном S-клетки располагаются в двенадцатиперстной кишке, в проксимальной части тощей кишки и, в значительно меньшем количестве, в других частях тонкой кишки. S-клетки продуцируют полипептид просекретин — неактивный предшественник секретина, превращающийся под действием соляной кислоты желудочного сока при $\text{pH} < 4$ в секретин. **Секретин**, вещество гормонального характера (т. н. тканевый гормон), вырабатываемое слизистой оболочкой верхнего отдела тонкого кишечника и участвующее в регуляции секреторной деятельности поджелудочной железы. Открыт в 1902 английскими физиологами У. Бейлиссом и Э. Старлингом. По химической природе секретин — пептид, построенный из 27 аминокислотных остатков, из которых 14 имеют такую же последовательность, как и в глюкагоне (секретин получен в чистом виде из слизистой оболочки кишечника свиньи). Секретин выделяется в основном под влиянием соляной кислоты желудочного сока, попадающего в двенадцатиперстную кишку с пищевой кашицей — химусом (выделение секретин можно вызвать экспериментально, вводя в тонкую кишку разбавленную кислоту). Всасываясь в кровь, секретин достигает поджелудочной железы, в которой усиливает секрецию воды и электролитов, преимущественно бикарбоната. Увеличивая объём выделяемого поджелудочной железой сока, секретин не влияет на образование железой ферментов. Эту функцию выполняет другое вещество, вырабатываемое в слизистой оболочке кишечника, — панкреозимин. Биологическое определение секретин основано на его способности (при внутривенном введении животным) увеличивать количество щёлочи в соке поджелудочной железы. Осуществлен химический синтез секретина.

В-клетки

Составляют основную массу клеток островков Лангерганса (около 70-75%), большая часть их лежит в центре островков. Секреторные В-гранулы клеток не растворяются в воде, но полностью растворяются в спирте. Они проявляют базофильные свойства, окрашиваясь альдегидфуксином, генциановым фиолетовым в синий цвет. Гранулы имеют размер около 275 нм. Между их содержимым и покрывающей мембраной имеется широкий светлый ободок. В некоторых гранулах содержится плотная кристаллическая структура, в которой обнаруживается цинк. Гранулы В-клеток состоят из гормона **инсулина**, синтезирующегося в этих клетках.

Биологические функции инсулина

Инсулин является полипептидным гормоном, играющим ключевую роль в интеграции процессов использования топливных веществ. Общая характеристика функции инсулина состоит в том, что в мышцах, печени и жировой ткани он усиливает анаболические и ингибирует катаболические процессы. В частности, инсулин повышает скорость синтеза гликогена, жирных кислот, белков, а также стимулирует гликолиз. Важное значение имеет стимуляция проникновения

глюкозы, ряда других сахаров, а также аминокислот в клетки мышц и жировой ткани. Способствуя входу глюкозы в указанные клетки, гормон снижает ее содержание в крови (так называемый гипогликемический эффект). Инсулин ингибирует такие катаболические процессы, как распад гликогена и нейтрального жира. Он тормозит также гликонеогенез путем снижения уровня ферментативной активности пируват-карбоксилазы и фруктозо-1,6-бисфосфатазы. Показано, что инсулин увеличивает также активность пируват-дегидрогеназы, ацетил-СоА-карбоксилазы и глицеролфосфат-ацетилтрансферазы. Действие инсулина во многом противоположно действию адреналина и глюкагона. Наиболее мощным нейромедиатором, стимулирующим секрецию инсулина β -клетками, служит ацетилхолин, высвобождаемый окончаниями блуждающего нерва. Секрецию инициирует связывание на поверхности клеток ацетилхолина или карбамилхолина с мускариновыми холинергическими рецепторами, которые сопрягаются посредством G-белков с фосфолипазой C, генерирующей из фосфатидилиннозит-4,5-бис-фосфата иннозит-1,4,5-трифосфат, мобилизующий Ca^{2+} из внутриклеточных пулов, и диацилглицерин; последний служит активатором протеинкиназы C. Пищевые раздражители после метаболического превращения опосредованно передают на β -клетки сигнал, резко повышающий чувствительность к Ca^{2+} секреторного аппарата и, по-видимому, связанный с активацией протеинкиназ.

Биосинтез инсулина

Проинсулин синтезируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы в виде предшественника - препроинсулина (молекулярная масса 11500 Da). Лидерная последовательность, состоящая из 23 аминокислотных остатков, направляет молекулу предшественник в аппарат Гольджи и там отщепляется. В результате образуется молекула проинсулина (молекулярная масса 9000 Da), принимающая конформацию, необходимую для правильного образования дисульфидных мостиков. Затем проинсулин расщепляется на инсулин, C-пептид и два дипептида (катионные пары, узнающиеся трипсиноподобным ферментом) и депонируется в секреторных гранулах. Далее содержимое этих гранул секреторируется в печеночную вену. Нормальные β -клетки секреторируют, помимо инсулина, эквимолярное количество C-пептида и от 2 до 3 процентов проинсулина и его производных (продуктов неполного протеолиза проинсулина). До попадания в периферическую кровеносную систему, инсулин и C-пептид попадают в печень, где деградирует 50 % инсулина, в то время как C-пептид не подвергается никаким воздействиям.

Строение и некоторые физико-химические свойства инсулина.

Молекула инсулина - полипептид, состоящий из двух цепей: А и В; цепи инсулина ковалентно связаны между собой двумя дисульфидными связями А7-В7 и А20-В19. Также в молекуле инсулина имеется еще одна дисульфидная связь у А-цепи: А6-А11. Локализация всех трех дисульфидных мостиков постоянна, а А- и В-цепи у представителей большинства видов имеют по 21 и 30 аминокислотных остатков соответственно. В обеих цепях во многих положениях встречаются аминокислотные замены, не оказывающие влияния на биологическую активность гормона, однако наиболее распространенными являются замены по 8, 9 и 10

положению А-цепи. Из этого следует, что данный участок скорее всего не имеет критического значения для биологической активности инсулина.

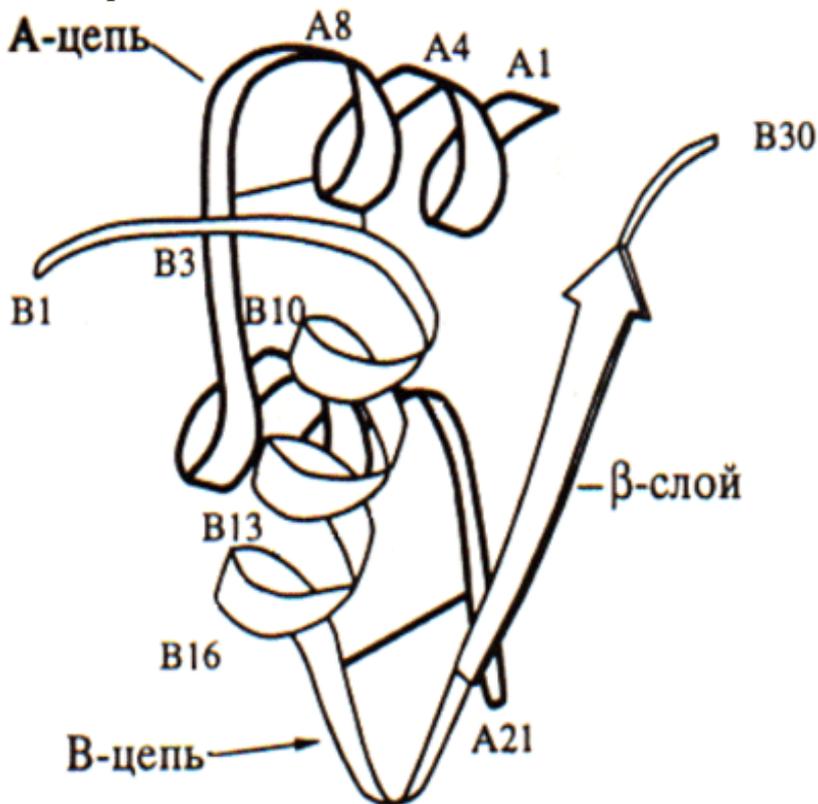


Схема расположения дисульфидных связей в молекуле инсулина.

С другой стороны, некоторые участки и области молекулы обладают высокой консервативностью. К ним относятся:

1. положения трех дисульфидных мостиков;
2. гидрофобные остатки в С-концевом участке В-цепи;
3. С- и N-концевые участки А-цепи.

Использование химических модификаций и замен отдельных аминокислотных остатков в этих участках помогли идентифицировать структуру активного центра инсулина. Расположенный на С-конце В-

цепи гидрофобный участок участвует также в димеризации инсулина.

Цинк, концентрация которого в β-клетках островков Лангерганса достигает высоких значений, формирует комплексы с инсулином и проинсулином. Инсулины всех позвоночных образуют димеры с помощью водородных связей между пептидными группами остатков В24 и В26 двух мономеров, которые при высоких концентрациях, в свою очередь, реорганизуются в гексамеры, содержащие по два атома цинка в каждом. Наличие такой высокоупорядоченной структуры существенно облегчило изучение кристаллической структуры инсулина. При физиологических концентрациях инсулин находится в мономерной форме.

При восстановлении дисульфидных связей и последующем их окислении, третичная структура практически не восстанавливается (очень низкий выход). Это объясняется наличием прогормона - проинсулина, полипептидная цепь которого включает последовательность из 30-35 аминокислот, отсутствующая в инсулине. Это связывающий пептид (С-пептид от английского connecting - связывающий); который расположен между карбоксильным концом В-цепи и N-концом А-цепи будущего инсулина. Как и предполагалось, проинсулин обладает способностью к формированию правильно расположенных дисульфидных связей после обработки восстанавливающими агентами и последующего повторного окисления. После замыкания дисульфидных мостиков, стабилизирующих молекулу проинсулина в целом, специальная трипсиноподобная протеиназа "вырезает" С-пептид. Точки воздействия этой протеиназы предопределены двумя факторами - пространственной структурой проинсулина и присутствием в его полипептидной цепи двух сигналов - двух пар катионных аминокислот, расположенных в

последовательности следующим образом: В-цепь - Arg Arg - С-пептид - Lys Arg - А-цепь

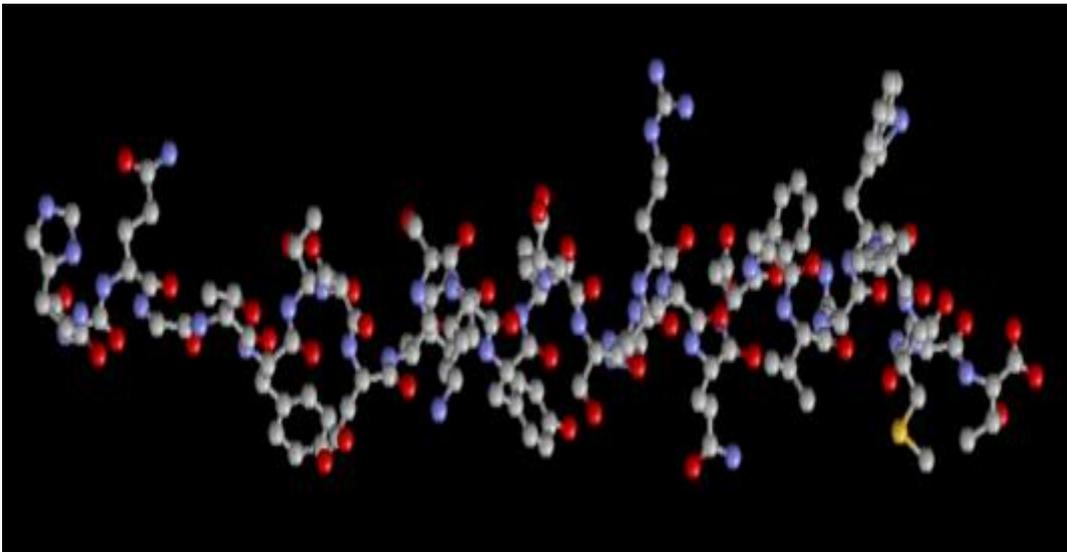
Трипсиноподобная протеиназа, процессирующая такой предшественник, узнает пары аминокислот с катионными боковыми группами типа Arg-Arg и Lys-Arg и расщепляет пептидную связь на С-конце таких пар. В результате будет образоваться С-пептид вместе с последовательностью Lys-Arg на С-конце и, связанные дисульфидными мостиками цепи А и В. Причем на С-конце цепи В окажутся два остатка аргинина, отщепление которых является завершающей стадией получения активной формы гормона. Данный процесс осуществляет специализированная металлозависимая карбоксипептидаза (например, карбоксипептидаза В).

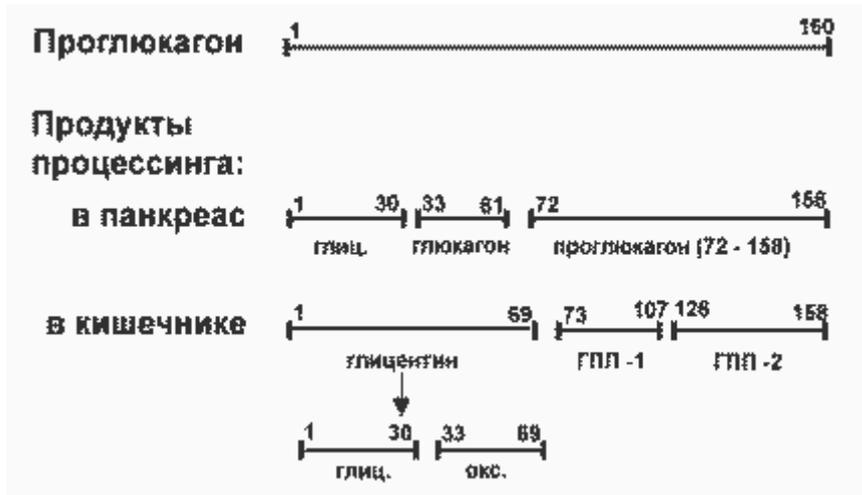
А-клетки.

Находятся в островках Лангерганса поджелудочной железы. Составляют примерно 20-25% от всей массы инсулярных клеток. В островках они занимают преимущественно периферическое положение. А-гранулы клеток устойчивы к спирту, но растворяются в воде. Они обладают оксифильными свойствами, в связи с чем окрашиваются кислым фуксином в ярко-красный цвет. Размеры гранул около 230нм. Их плотное содержимое отделено от окружающей мембраны узким светлым ободком. В гранулах А-клеток обнаружен гормон глюкагон.

Проглюкагон синтезируется А-клетками островков Лангерганса в поджелудочной железе, специализированными нейроэндокринными клетками кишечника (L-клетки), а также некоторыми клетками ЦНС. Процессинг проглюкагона происходит с участием прогормонконвертаз, гидролизующих связи Arg-Arg и Лиз-Arg.

модель молекулы глюкагона





При этом образуется ряд пептидов, неодинаковых в поджелудочной железе и в клетках кишечника: в L-клетках главный продукт - глюкагон, а в клетках кишечника - структурно сходные глюкагоноподобные пептиды ГПП-1 и ГПП-2. В клетках мозга тоже образуются глюкагоноподобные пептиды. Функции глюкагоноподобных пептидов, за исключением ГПП-1, недостаточно изучены. Неизвестен также дальнейший процессинг проглюкагона (72-158) в поджелудочной железе.

Ниже представлена аминокислотная последовательность глюкагона (а) и ГПП-1 (б); подчеркнуты совпадающие последовательности:

1	5	10	15
а) <u>Гис-Сер-Гли-Гли-Тре-Фен-Тре-Сер-Арг-Тир-Сер-Лиз-Тир-Лей-Асп-</u>			
б) <u>Гис-Ала-Асп-Гли-Тре-Фен-Тре-Сер-Арг-Иле-Сер-Сер-Тир-Лей-Асп-</u>			
16	20	25	29
а) -Сер-Арг-Арг-Ала-Гли-Асп- <u>Фен-Вал-Гли-Три-Лей-Мет-Асп-Тре</u>			
б) -Гли-Гли-Ала-Тре-Лиз-Глу- <u>Фен-Вал-Ала-Три-Лей-Вал-Сер-Гли-Арг</u>			

Основным источником глюкагона крови являются А-клетки островков Лангерганса. Секреция глюкагона снижается при потреблении пищи. При этом непосредственными ингибиторами секреции являются инсулин и ГПП-1. Не исключается также возможность ингибирования секреции глюкагона метаболитами глюкозы. Аланин стимулирует секрецию глюкагона, но не инсулина.

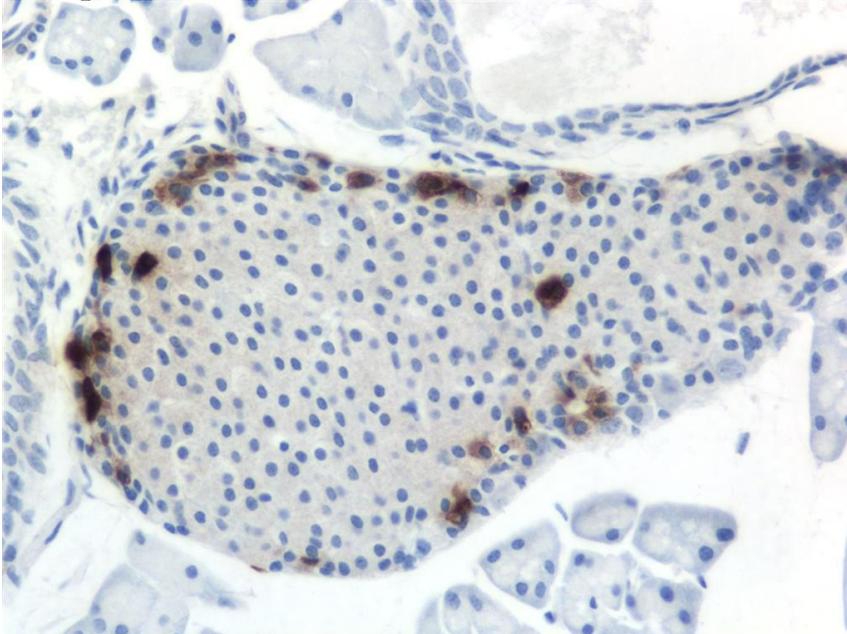
Главным органом-мишенью для глюкагона служит печень, где он стимулирует распад гликогена и глюконеогенез. Рецептор глюкагона вместе с соответствующими G-белками активирует аденилатциклазу, а цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы.

Глюкоза не влияет на секрецию ГПП-1. По-видимому, основным стимулятором секреции ГПП-1 служит другой гормон - глюкозозависимый инсулиотропный пептид, GIP. Этот гормон образуется в верхних отделах тонкого кишечника, его секреция стимулируется при потреблении пищи - углеводов, жиров, белков, причем наиболее сильным стимулятором является глюкоза. Известно, что оральное введение глюкозы вызывает более сильную секрецию инсулина по сравнению с

внутривенным введением, при одинаковом повышении концентрации глюкозы в крови (“инкретиновый эффект”).

PPклетки

Клетки островков поджелудочной железы(2-5%) ,обычно локализуются по периферии островков в области головки железы, а так же встречаются вне островков среди экзокринных отделов и протоков. Вырабатывают эти клетки **панкреатический полипептид**.



Этот полипептид в физиологических концентрациях действует как антагонист холецистокинина, т. е. подавляет секрецию панкреатического сока и расслабляет гладкие мышцы желчного пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев, Ю. И. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю. И. Афанасьев, Б. В. Алешин, Н. П. Барсуков [и др.] ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. - 7-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 832 с. - ISBN 978-5-9704-6823-4.
2. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. Под ред. О. В. Волковой, М. И. Пекарского. - М.: Медицина, 1976.
3. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии: учебное пособие /Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н., Горячкина В.Л.- М.: МИА, 2018.
4. Брин, В. Б. Физиология человека в схемах и таблицах: учеб. пособие. — 4-е изд., стер. — СПб.: Издательство «Лань», 2017. — 608 с.
5. Биохимия: учебник для вузов/ под ред. Е.С.Северина - 5-е изд., - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 768 с.
6. Северин, Е. С. Биохимия с упражнениями и задачами / Северин Е. С. , Глухов А. И. , Голенченко В. А. и др. / Под ред. Е. С. Северина - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 384 с.
7. Биохимия с упражнениями и задачами. Учебник. Глухов А.И., Северин Е.С. 2019 г. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2019, 384 с.
8. Лысова, Н.Ф. Возрастная анатомия и физиология: Учебное пособие / Н.Ф. Лысова, Р.И. Айзман. - М.: Инфра-М, 2017. - 272 с.
9. Брин, В. Б. Физиология человека в схемах и таблицах: учеб. пособие. — 4-е изд., стер. — СПб.: Издательство «Лань», 2017. — 608 с.
10. Нормальная анатомия человека : учебник для мед. вузов в 2 т./ И.В.Гайворонский. - 7-е изд., испр. и доп.- СПб. : СпецЛит, 2011.- Т. 2. - 423 с
1. Интернет источник: Лекции по гистологии - <http://www.morphology.dp.ua>
2. Интернет источник: Все лекции по гистологии для 1-2 курсов медицинского университета - <http://stud24.ru>
3. [Интернет источник: Химик-сайт о химии - http://www.xumuk.ruk.ru](http://www.xumuk.ruk.ru)
4. Интернет источник: Книги по биохимии - <http://biochemistry.ru>
5. Эндокринология. Дедов И.И., Мельниченко Г.А.
6. Патологическая анатомия. Струков И.П
7. <http://www.blackpantera.ru/detskajaginekologija/14614/>
8. <http://allhormon.org.ua/gipofiz/adrenokortikotropnyj-gormon-aktg-ili-kortikotropin.html>
9. http://www.morphology.dp.ua/_mp3/endocrin2.php
10. http://medcell.med.yale.edu/histology/endocrine/anterior_pituitary_em.php
11. http://www.beliefnet.com/healthandhealing/images/pituitary_gland_male.jpg
12. http://www.glazamed.ru/images/stories/sch/E5_1.gif

13. http://www.e-stomatology.ru/konkurs/clinic_event_2009/event_1/image006.jpg
14. <http://faculties.sbu.ac.ir/~rajabi/Histo-labo-photos.html>
15. <http://www.elenasemeniuk.com/bolezni-endokrinnoy-sistemy-cheloveka/>
16. <http://www.coralclubprague.ru/articles/useful/12-human-body-systems.html>
17. http://www.morphology.dp.ua/_mp3/
18. <http://www.histol.chuvashia.com/atlas/content-ru.htm>
19. <http://www.studmed.ru/gistologyatlas/soderjanie.html>
20. <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/histology/histology/r5/s22lst.html>
21. <http://lekmed.ru/info/arhivy/endokrinologiya-10.html>