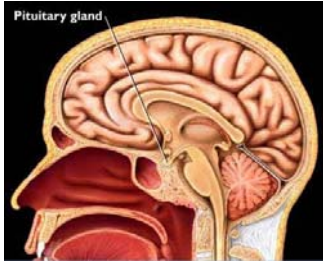
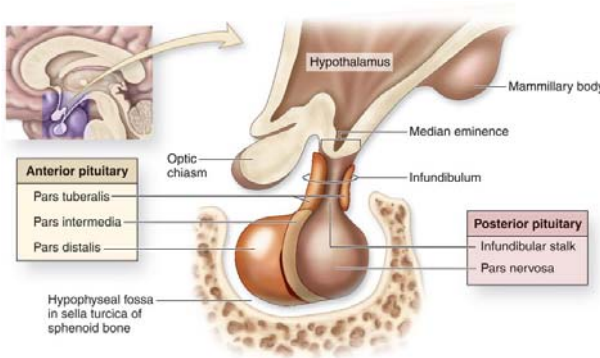


ХИПОФИЗА

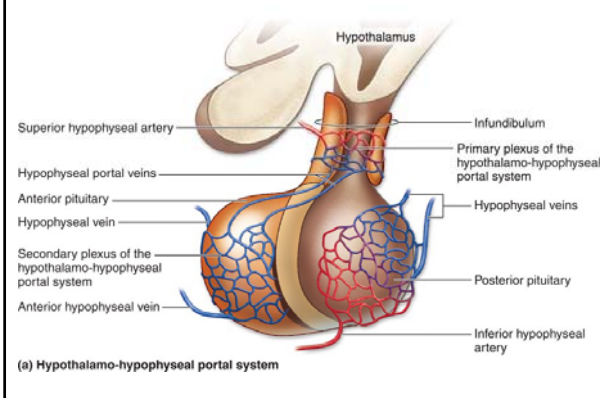


Хипофизата се разполага в черепната кухина и чрез малък фуниевиден израстък се свързва с подхълмието. Има овална форма и тегло 0,6 g. Ширината ѝ е около 13 mm, а дължината - около 9 mm. Регулацията на секретията на аденохипофизата и неврохипофизата се осъществява от подхълмието (хипоталамуса).

ХИПОФИЗА - УСТРОЙСТВО



ХИПОФИЗА - УСТРОЙСТВО



ХОРМОНИ И ХОРМОНАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

ХИПОФИЗАРНИ ХОРМОНИ

преден дял (аденохипофиза) – два вида хормони

1. **гландротропни хормони** – притежават управляващо действие върху други жлези с вътрешна секреция
- Тиреотропен хормон – ТТН
 - Аденокортикотропен хормон – АСТН
 - Гонадотропните хормони:
 - ✓ Лутеинизиращ хормон – LH
 - ✓ Фоликулостимулиращ хормон - FSH

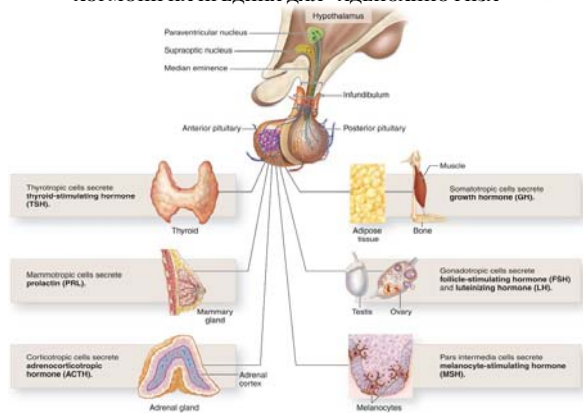
2. **ефекторни хормони:**

- Пролактин
- Соматотропен хормон
- Липотропен хормон
- Меланоцитостимулиращ хормон

заден дял (неврохипофиза)

- Антидиуретичен хормон (Вазопресин)
- Окситоцин

ХОРМОНИ НА ПРЕДНИЯ ДЯЛ - АДЕНОХИПОФИЗА



ХИПОФИЗАРНИ ХОРМОНИ

Table 20.3 Pituitary Gland Hormones		
Hormone	Target Cells	Effects of Hormone
HORMONES OF THE ANTERIOR PITUITARY		
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Adrenal cortex	Stimulates production of corticosteroid hormones
Follicle-stimulating hormone (FSH)	Female: Ovaries Male: Testes	Female: Stimulates growth of ovarian follicles Male: Stimulates sperm production
Luteinizing hormone (LH)	Female: Ovaries Male: Testes	Female: Stimulates ovulation, estrogen and progesterone synthesis in ovary Male: Stimulates androgen synthesis in testes
Thyroid stimulating hormone (TSH)	Thyroid gland	Stimulates thyroid hormone synthesis and secretion
Prolactin (PRL)	Female: Mammary glands Male: Not known	Female: Stimulates milk production in mammary glands Male: May play a role in the sensitivity of the testes interstitial cells to LH
Growth hormone (GH)	Almost every cell in the body	Increased growth and metabolism in target cells; synthesis of somatomedin in the liver so stimulate growth at epiphyseal plate
Melanocyte-stimulating hormone (MSH)	Melanocytes	Stimulates synthesis of melanin and dispersion of melanin granules in epidermal cells
HORMONES STORED IN THE POSTERIOR PITUITARY		
Antidiuretic hormone (ADH) (also called vasopressin)	Kidney Smooth muscle in arteriole walls	Stimulates reabsorption of water from urine in kidneys Stimulates vasoconstriction in arterioles of body, thereby raising blood pressure
Oxytocin (OT)	Female: Uterus, mammary glands Male: Smooth muscle of male reproductive tract	Female: Stimulates smooth muscle contraction in uterine wall; stimulates milk ejection from mammary glands Male: Stimulates contraction of smooth muscle of male reproductive tract

ACTH - полипептид, изграден от 39 аминокиселини.

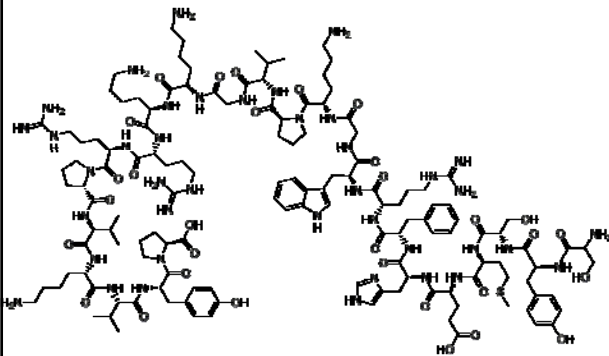
първите 13 от тях (от към N-край) могат да бъдат отделени и изграждат **α-меланоцито-стимулиращия хормон (α-MSH)**.

Corticotropine® - добива от предния дял на хипофизата на едър рогат добитък и свине или от урина на бременни жени.

Tetracosactide - синтетичен аналог, съдържащ първите 24 аминокиселини.

ACTH действа чрез стимулиране на специфични рецептори, разположени върху адренокортикалните клетки. След свързване на лиганда с рецептора протичат промени в структурата на последния, водещи до стимулиране на ензима аденилат циклаза. В следствие на това се увеличава нивото на сАМР и се активира протеин киназа А. Това води до стимулиране на синтеза и секрецията на глюко- и минерал-кортикоиди.

Tetracosactide (Synacthen, Cosyntropin)

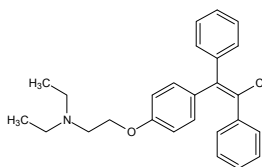


Prolactin - прост белтък с линейно подреждане на изграждащите го 199 аминокиселини. Мол. Маса – 24 000 Da Структурата е идентична с тази на растежния хормон плацент

Gonabion (Prolan) – гликопротеин, получен от серума на бременни кобили, който съдържа предимно фоликулостимулиращ хормон.



Clomiphene (Clostilbegyt)



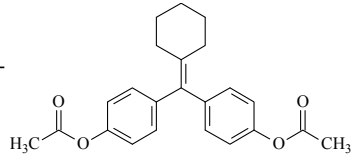
2-[4-(2-хлоро-1,2-дифенилетенил)фенокси]-N,N-диетиламин

Приложение:

- Стимулиране на овулацията при ановулаторни цикли
- Нарушения на овулацията при централна хипоталамусна недостатъчност
- Вторична аменорея от различен произход
- Олигоменорея
- Постконтрацептивна аменорея
- Галакторея от нетуморен произход

Cyclofenyl (Fertodur)

4-[[4-(ацетилокси)-фенил]-
циклохексиденметил]-
фенол ацетат



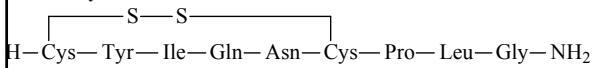
Приложение:

- Стимулиране на овулацията при ановулаторни цикли
- Нарушения на овулацията

ДРУГИ ЕФЕКТИ: Cyclofenyl е селективен естроген рецепторен модулатор (SERM). Предизвиква увеличаване на нивата на тестостерона чрез засилване на секрецията му. Това се постига чрез потискане на механизма на отрицателната обратна връзка, предизвикана от естрогени. Последното води до засилване на секрецията на GRH, който стимулира отделянето на LH, в следствие на което се засилва синтеза на тестостерон. Употребата на Cyclofenyl води до намалени нива на естрогените, а от там до по-малко задържане на вода и потискане на гинекомастията.

Хормони на задния дял:

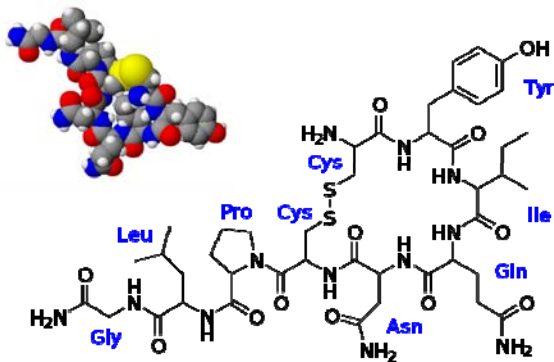
Oxytocin



cysteine - tyrosine - isoleucine - glutamine - asparagine - cysteine - proline - leucine - glycine (CYIQNCPLG).

Действието на oxytocin се медира от специфични рецептори. Същите са G-protein-свързани рецептори от родопсинов тип и изискват наличие на Mg²⁺ и холестерол.

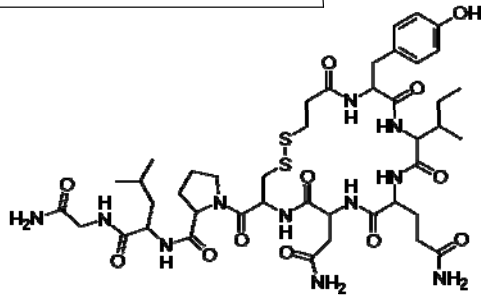
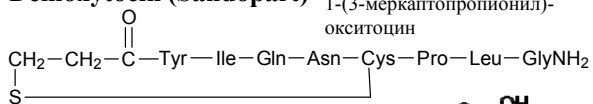
Oxytocin



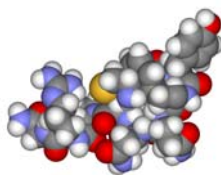
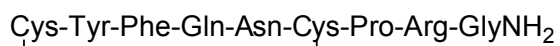
Възможни странични ефекти:

- **ЦНС:** субарахноидални кръвоизливи, припадъци.
- **Сърдечно съдова система:** ускоряване на ритъма, намаляване на кръвното налягане, аритмии.
- **Полова система:** увеличава притока на кръв в матката, тазови хематоми, тетанични маточни контракции, руптура на матката.

Demoxytocin (Sandopart) 1-(3-меркаптопропионил)-окситоцин



Vasopressin



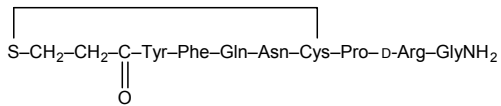
cysteine - tyrosine - **phenylalanine** -
glutamine - asparagine - cysteine -
proline - **arginine** - glycine

Пептидният формон Vasopressin се получава от прекурсор, който се синтезира в хипоталамуса и се натрупва в неврохипофизата. Голяма част от него се секретира в кръвния ток, но известна част се секретира директно в мозъка.

Функция

Една от основните му функции е да регулира задръжката на вода от организма. Освобождава се при дехидратация и предизвиква задръжка на вода в бъбреците и намалява обема на урината. Във високи концентрации води до повишаване на кръвното налягане, предизвикано от умерена вазоконстрикция.

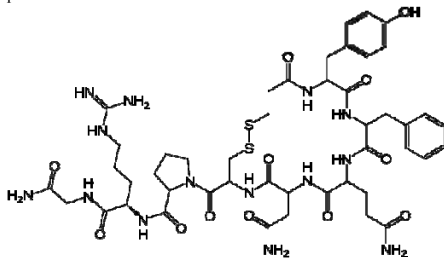
Desmopressin (Adiuretin SD)



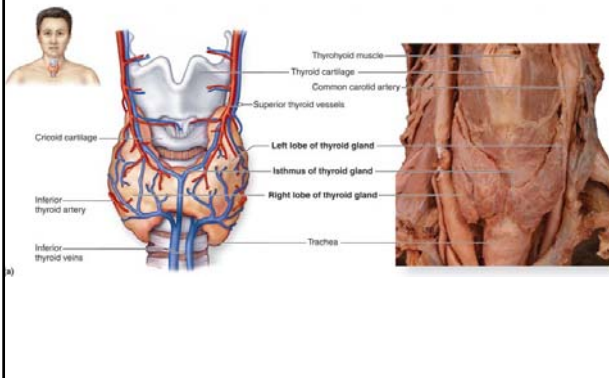
Desmopressin (*1-desamino-8-D-arginine vasopressin*) е модифицирана форма на нормалния човешки хормон arginine vasopressin, пептид, съдържащ 9 аминокиселини.

В сравнение с vasopressin, първата аминокиселина е деаминирана, и arginine на осма позиция е по-често в *dextro* отколкото в *levo* форма.

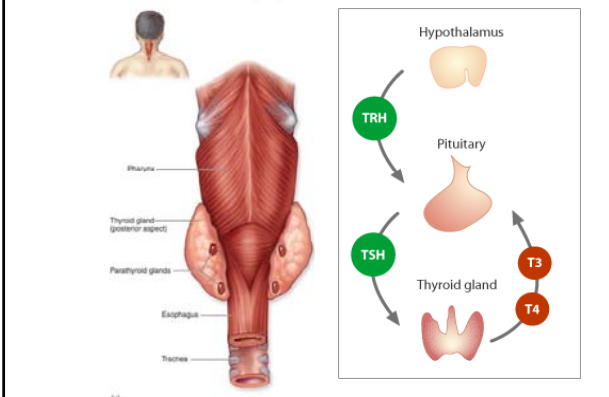
Desmopressin намалява количеството на водата, елиминирана с урината. Desmopressin се свързва със специфични V2 рецептори в бъбречните каналчета, засилвайки ресорбцията на водата. Desmopressin се разгражда по-бавно от рекомбинантния vasopressin, и изисква по-рядко приложение. В допълнение той има малък ефект върху кръвното налягане, докато vasopressin може да предизвика артериална хипертензия.



ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА



ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

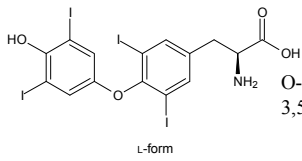


ТИРЕОИДНИ ХОРМОНИ. ТИРЕОАКТИВНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

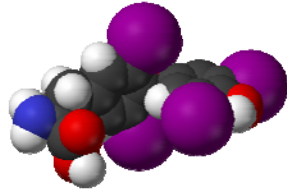
- тиреомиметици** - прилагат се при хипофункция на щитовидната жлеза (хипотиреозидизъм; микседем; кретенизъм; гуша, включително и рецидивираща, при бременност или в критическата възраст). Те засилват кислородната консумация, повишават обмяната на веществата, усилват диурезата.
- тиреостатици (анти tireoидни вещества)** - прилагат се основно при хиперфункция на щитовидната жлеза (базедова болест, тиреотоксикоза), но и за профилактика на гуша.

тиреомиметици

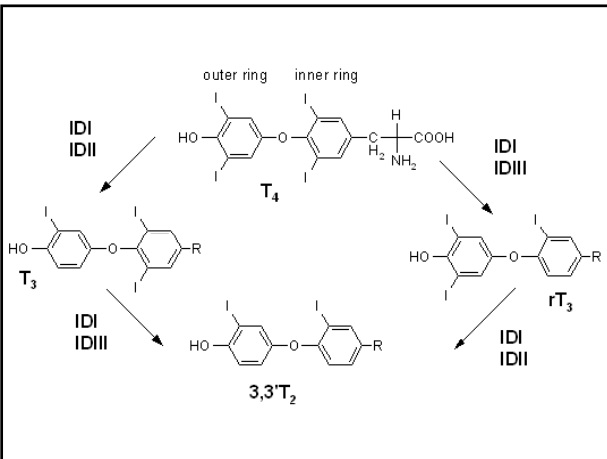
Levothyroxine



O-(4-хидрокси-3,5-дйодофенил)-
3,5-дйодо-L-тирозин

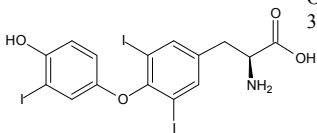


Прилага се при хипотиреозидизъм и гуша

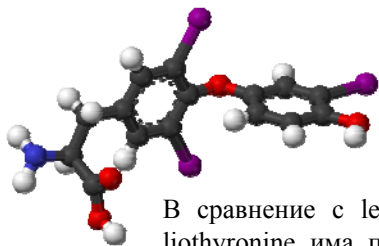


Liothyronin (Triiodothyronine)

O-(4-хидрокси-3-йодофенил)-
3,5-дйодо-L-тирозин



Liothyronine е по-активен от T₄. Води до засилване на метаболизма, повлиява протеиновия синтез и увеличава чувствителността на организма към катехоламини.

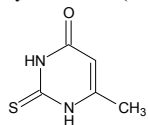


В сравнение с levothyroxine (T_4), liothyronine има по-бързо начално действие, както и по-къс полуживот, което вероятно се дължи на по-малкото свързване с плазмените протеини до thyroxine-свързан глобулин и транстиретин.

тиреостатици (анти tireoidни вещества)

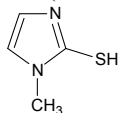
Antistrumine - KI

Methylthiouracil (Alkiron)



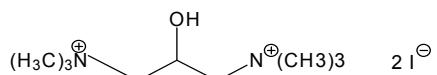
6-метил-2-тиоурацил

Thiamazole (Methimazol)



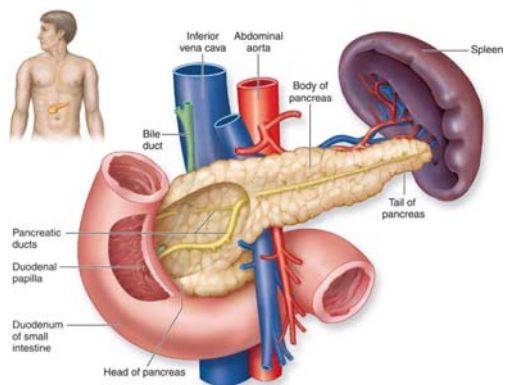
1-метил-2-меркаптоимидазол

Prolonium jodide



2-хидрокси-N,N,N',N',N'-хексаметил-1,3-пропандиамониев йодид

ЗАДСТОМАШНА ЖЛЕЗА - ПАНКРЕАС



ИНСУЛИН И АНТИДИАБЕТНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Панкреасът (*задстомашна жлеза*) е голяма храносмилателна жлеза, разположена напречно върху задната коремна стена (зад стомаха). Тя е жлеза от смесен тип с вътрешна и външна секреция. Панкреасът има продълговата форма и наподобява грозд. Тежи 80-90 г., Задстомашната жлеза се състои от два типа тъкани, изпълняващи коренно различни функции.

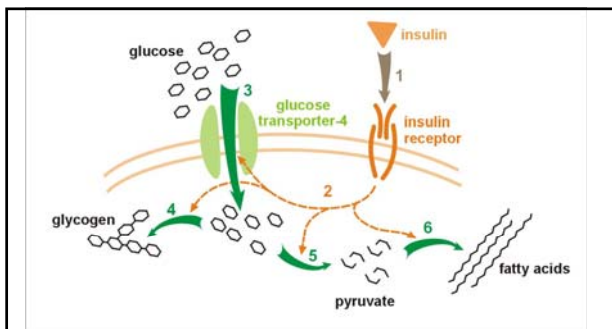
Собствената тъкан на панкреаса се състои от малки лобчета (ацини), които имат изходящи каналчета. Тези каналчета се сливат в по-големи, които от своя страна образуват големия Вирсунгов канал. Ацините се състоят от клетки, които произвеждат панкреатичен сок, който съдържа храносмилателни ензими. Главният канал на панкреаса се отваря в дванадесетопръстното черво.

Между ацините на панкреаса са разположени групи клетки, които нямат изходящи каналчета – т.н. Лангерхансови острови. Островните клетки осъществяват вътрешно-секреторната функция – произвеждат хормоните инсулин и глюкагон.

Paul Langerhans
(July 25, 1847 - July 20, 1888)

Лангерхансовите острови

Типове клетки	% от клетките	Секреторни продукти
алфа	15 - 20	глюкагон, проглюкагон
бета	65 - 80	Проинсулин: инсулин + С-пептид, амилоид полипептид
делта	3-10	соматостатин
РР	3 – 5	панкреатичен полипептид
епсилон	< 1	грелин



Инсулинът се свързва със рецептора (1) което дава началото на много протеин активиращи каскади (2). Те включват: транслокация на Glu-4 transporter към плазмената мембрана и инфлукс на глюкоза (3), синтез на гликоген (4), гликолиза (5) и синтез на мастни киселини (6).

Глюкозата влиза в клетките, за да се произведе енергия, а една част се складира като резерва в черния дроб. Така кръвната захар остава в нормални стойности.

При липса или при недостатъчно производство на инсулин от панкреаса, кръвната захар се повишава и се развива захарен диабет. Захарният диабет представлява нарушение на обмяната на веществата в човешкия организъм. Основна проява на това нарушение е повишената кръвна захар, но съществуват разлики както в причините за заболяването, така и в протичането му.

Захарен диабет Тип 1 се нарича още инсулинозависим захарен диабет.

При него, панкреасът не произвежда изобщо инсулин, защото β -клетките са разрушени. Кръвната захар не може да влезе в клетките и е трайно повишена. Необходимо е ежедневно да се инжектира инсулин.

Боледуват предимно млади хора, но може, макар и доста по-рядко да бъдат засегнати и по-възрастните.

Причината за разрушаването на β - клетките са произведени от собствения организъм антитела, насочени срещу тези клетки. Смята се, че предразположението да се произведат тези вещества се онаследява, но вероятността за предаване по наследство на тип 1 диабет е много малка. Затова хората с този тип диабет нямат причина да се въздържат да имат деца.

Захарен диабет Тип 2 – панкреасът произвежда инсулин, но той не е достатъчен да поддържа кръвната захар в нормални граници. Кръвната захар не може да влезе в клетките и остава трайно повишена. Причините са неефективната работа на инсулина и недостатъчното му производство от панкреаса.

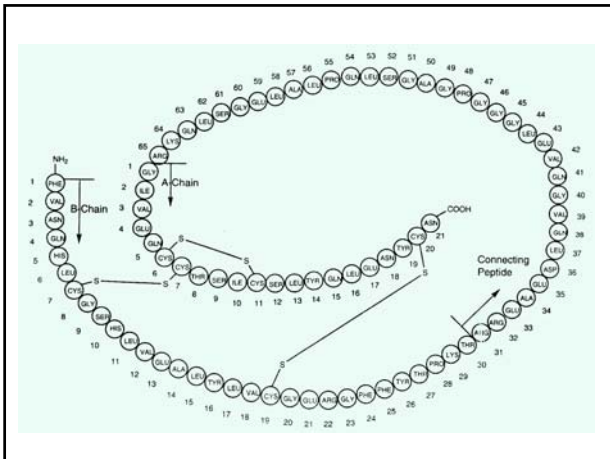
Неефективното действие на инсулина се обуславя от наличието на прекомерно много мастна тъкан. Обикновено хората с този тип диабет са с наднормено тегло или затлъстяване. За появата на захарен диабет тип 2 роля играят и наследствени фактори.

Контрол на кръвна захар Показатели

1. На гладно: **добър** < 6 ; **граничен** $6.1 - 7.0$;
лош > 7.1 .

2. 2 часа след хранене: **добър** < 7.5 ;
граничен $7.6 - 9.0$; **лош** > 9.1 .

3. Гликиран хемоглобин: **добър** $< 6.5\%$;
граничен $6.6 - 7.5\%$; **лош** $> 7.6\%$.

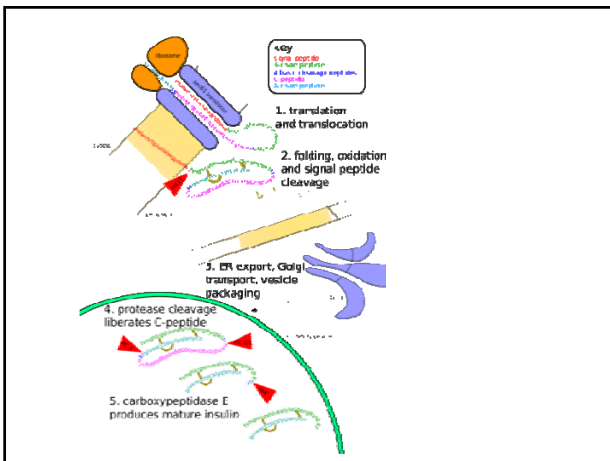


**пренисулин – едноверижен полипептид,
изграден от 86 аминокиселини**

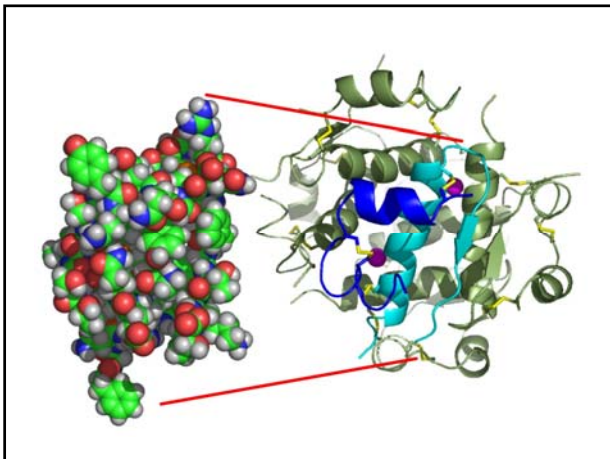
**отделят се дипептидите: Arg–Arg от 31-32 място
и Arg–Lys от 64-65 място**

C-пептид:

**човешки – 31 аминокиселини,
свински – 29 аминокиселини,
говежди – 26 аминокиселини.**



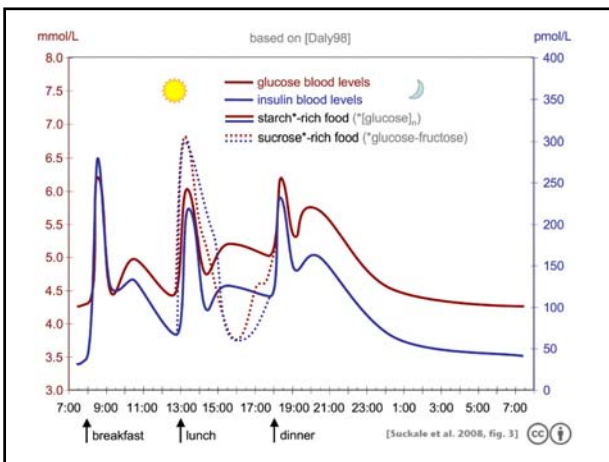
	А – верига			В – верига
	8	9	10	30
Човешки	треонин	серин	изолевцин	треонин
Говежди	аланин	серин	валин	аланин
Свински	треонин	серин	изолевцин	аланин

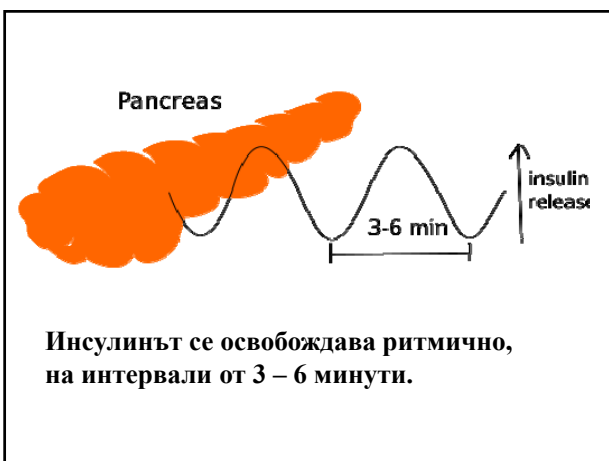


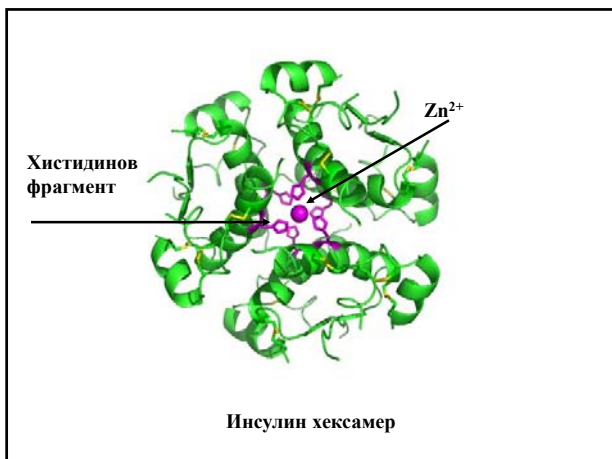
Инсулинът е открит в началото на 20 век от румънския лекар д-р Николае Паулеску в Париж (нарича го *панкреатин*), но до 2004 г. заслугата за откриването му е приписвана на канадеца Фредерик Бантинг, който пръв е инжектирал инсулин на човек.

На 11 януари 1922 г. за първи път в света в Канада е използван инсулин за лечение на болни от диабет лица.

Инсулинът притежава хипогликемично действие, противоположно на това на епинефрина, глюкокортикоидите и растежния хормон, които повишават нивото на кръвната захар и се означават като контраинсуларни хормони. Инсулинът повишава отлагането на липиди в мастната тъкан, понижава концентрацията на свободните мастни киселини и инхибира метаболизма на белтъците, способства за усвояване на глюкозата от клетките на тъканите, по-специално в черния дроб и мускулите, и превръщането ѝ в гликоген.







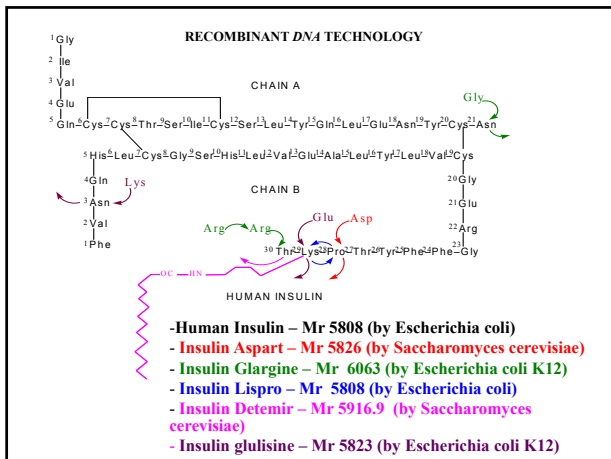
Немодифицираните човешки и свински инсулин имат склонност в кръвта да образуват хексамерни комплекси с цинкови йони.

Инсулинът, под формата на хексамер:

- Не се свързва с инсулиновите рецептори,
- Бавно установява равновесие с биологично активната мономерна форма
- Не е лесно достъпен за организма при повишени нужди.

Инсулините биват:

- С кратко действие: представляват бистри разтвори на кристален цинк-инсулин в буфер с рН \approx 7. Човешки инсулин – действа след 15 – 30 минути и има продължителност на действието 5 часа.
- Със средна продължителност на действието: резорбира се постепенно и има продължителност на действие 24 часа.
- С продължително действие: неутрални суспензии от монокомпонентен. Ефектът настъпва след около 4 часа, максимален е 10 - 12 часа след приложението и има продължителност на действието 36 часа.



НЕХЕКСАМЕРНИ ИНСУЛИНОВИ АНАЛОЗИ

Цинк – инсулиновите комплекси се използват за бавно освобождаване на базален инсулин – това е количеството, нужно за денонощие, с изключение на количествата нужни след храна.

Нехексамерните инсулини са разработени да имат по-бързо действие и да заменят инжектирането на нормален немодифициран инсулин преди храна.

Insulin aspart е бързо действащ инсулинов аналог, получен чрез рекомбинантна ДНК технология.

- **B28 (пролин) е заместен с аспаргинова киселина**
- **Намалена склонност за образуване на хексамер за сметка на електростатично отблъскване.**

Lispro insulin – бързодействащ инсулин

- Местата на В29 (лизин) и В28 (пролин) са разменени
- Размяната не повлиява рецепторното свързване
- Блокира се образуването на димери и хексамери
- Това осигурява по-голямо количество активен мономер

Detemir insulin е инсулинов аналог с продължително действие за повлияване на базалните нива на инсулина.

- Действие около 20 часа
- Времето на действие се влияе от въведената доза
- Притежава висок афинитет към серумните албумини, което увеличава продължителността на действието

Инсулини с изместена изоелектрична точка

Немодифицираният инсулин е разтворим при физиологично рН.

Създадени са аналози с изместена изоелектрична точка, така, че се установява равновесие между разтворена и неразтворената част, като последната бавно се разтваря в кръвния ток.

Тези аналози заменят базалните нива на инсулина и могат да бъдат ефективни за период над 24 часа.

Glargine insulin – променени са 3 аминокиселини

Два положително заредени аргининови остатъка са добавени към С-край на верига В.

- Това измества изоелектричната точка от 5.4 на 6.7

Това го прави:

- По-добре разтворим в слабо кисела среда
- По-слабо разтворим при физиологично рН.

$$\frac{[HA]}{[A^-]} = 10^{pK_a - pH} \quad \text{уравнение на } \underline{\text{Handerson- Haselbah}}$$

A21 (аспаргин) се заменя с глицин – цели се избягване на диаминиране и димеризация на аргининовия фрагмент

Тези промени и комбинирането с Zn^{2+} осигурява пролонгирано действие

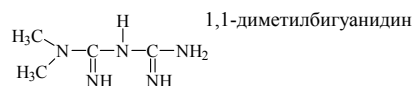
При инжектиране на разтвор с рН = 4, почти цялото количество се утаява.

Малко количество постепенно преминава в разтворено състояние в кръвния ток.

Базалните нива на инсулина се повлияват за време над 24 часа.

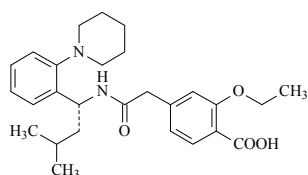
1.синтетични хипогликемични лекарствени продукти

Metformin



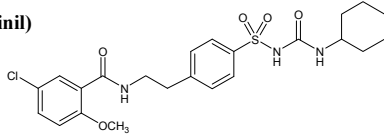
Repaglinide (NovoNorm)

2-етокси 4-[2-(3-метил)-1-[2-(1-пиперидил)-фенил]-бутиламино-2-оксоетил]-бензоена киселина



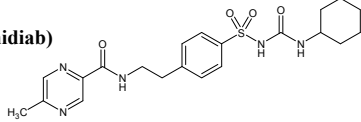
2. Сулфанилурейни производни

Glibenclamide (Maninil)



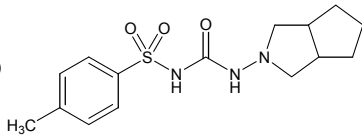
5-хлоро-N-[2-[4-[[[(циклохексиламино)карбонил]амино]суфонил]-фенил]етил]-2-метоксибензамаид

Glipizide (Minidiab)



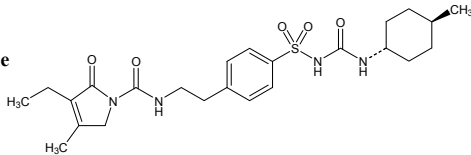
4-[2-[4-[[[(циклохексиламино)карбонил]амино]сулфонил]фенил]етил]-5-метилпиризинкарбоксамид

Gliclazide (Diaprel)

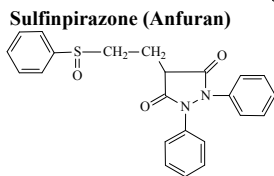
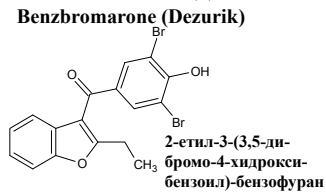
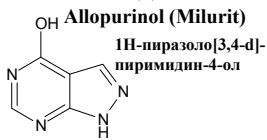


N-[[[(хексахидроксициклопента[с]пирол-2(1H)-ил]амино)карбонил]-4-метилбензенсулфонамид

Glimepiride (Amaryl)



АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ



1,2-дифенил-4-[(2-фенилсулфинил)етил]-3,5-пиразолидиндион

