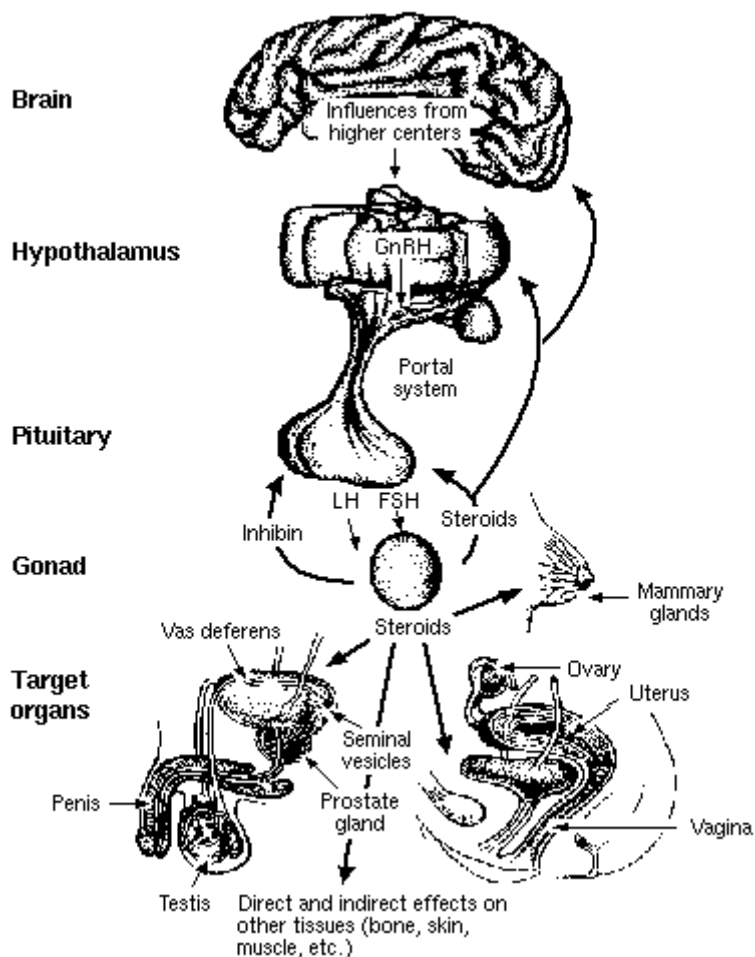


### **Luliberina (LHRH, GnRH)**

Controlul hipotalamic asupra eliberării gonadotropinelor hipofizare a fost sugerat de o serie de cercetări experimentale. Astfel, distrugerea hipotalamusului bazal și a eminentei mediane provoacă, atât la om, cât și la animal, indiferent de sex, scăderea rapidă a concentrației plasmatică a LH și FSH, iar stimularea electrică a hipotalamusului anterior, a zonei nucleului arcuat și a eminentei mediane, determină descărcări de LH și FSH, care la femeie pot declanșa ovulația. Factorul hipotalamic dotat cu capacitatea de a stimula eliberarea de gonadotropine hipofizare a fost izolat în stare aproape pură de către colectivele conduse de Guillemin și, respectiv, de Schally, și s-a determinat structura biochimică, și apoi a fost sintetizat.

Diversi autori au susținut în trecut că hipotalamusul secreta doi hormoni cu acțiune stimulantă specifică a LH și, respectiv, a FSH, hormoni care ar putea fi separați parțial din extractele hipotalamice nepurificate. S-a propus chiar ca acești doi hormoni hipotalamici să fie denumiți LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) sau luliberina, și, respectiv, FSHRH



(follicle-stimulating hormone releasing hormone) sau foliberina. Cercetarile recente au dus însa la concluzia existentei unui singur hormon hipotalamic , care elibereaza ambele gonadotropine hipofizare, hormon denumit obisnuit LHRH (luliberina), deoarece efectul asupra eliberării LH este mai puternic și mai rapid decât cel de eliberare a FSH. O alta nomenclatura mult folosita este hormonul eliberator de gonadotropine (Gonadotropines realeasing hormone - GnRH).

## **Controlul descarcării de LHRH**

Controlul descarcării de LHRH este extrem de complex și se realizează prin integrarea influențelor neurale cu cele endocrine.

Cercetările efectuate la maimute Rhesus au precizat că la ambele sexe descarcările de LHRH în sistemul port hipofizar se fac ritmic, pulsatile, cu intervale între pulsuri de 1-3 ore, explicând variațiile ciclice, caracteristice, ale descarcării de LH și FSH. Ritmicitatea descarcării de LHRH reprezintă un element critic pentru menținerea secreției gonadotropinelor, după cum reiese din cercetările în care s-a arătat că perfuzia continuă cu LHRH mărește inițial eliberarea de gonadotropine, dar, dacă este continuată mai multe ore sau zile, răspunsul secretor scade progresiv, adenohipofiza devenind refractară la acțiunea stimulată a LHRH. Aceste rezultate stau la baza supresiei secreției de LH și FSH în pubertate precoce, prin administrarea de analogi ai LHRH cu durată lungă de acțiune. Atât la maimute cât și la femei, descarcările pulsatile de LHRH, la intervale de 60-90 minute, stimulează indefinit descarcările de LH și FSH. Modificarea frecvenței descarcării pulsatile de LHRH este urmată la maimute de creșterea sau scăderea selectivă a concentrației uneia din gonadotropine, explicând mecanismul prin care un hormon unic poate modifica raportul LH/FSH.

Cercetările asupra variațiilor descarcării de LHRH în cursul ciclului menstrual nu au furnizat încă rezultate concludente, deoarece concentrațiile hormonului hipotalamic în sângele periferic sunt extrem de mici. Totuși studii preliminare efectuate pe maimute arată că secreția de LHRH este crescută în faza foliculară a ciclului, concentrațiile hormonului în sângele port hipotalamo-hipofizar fiind în această fază variabile între valori nedetectabile (sub 10 pg/ml) și ating un maxim de 200 pg/ml. Cercetări efectuate la femeie au evidențiat o creștere importantă a descarcării hormonului înaintea ovulației și o scădere netă înainte de estrus.

Controlul descarcării hipotalamice de LHRH se realizează, atât printr-un mecanism de feedback negativ, sau pozitiv, declanșat de variațiile concentrațiilor plasmatică ale steroizilor sexuali principali (estrogenii la femei și testosteronul la bărbați), cât și prin influențe neurale exercitate de alte formațiuni nervoase.

### *Componenta endocrină a mecanismului de control*

Secreția gonadotropinelor este supresată la ambele sexe prin administrarea de estrogeni sau de androgeni, și este stimulată după castrare și administrare de droguri antiestrogenice sau antiandrogenice. Efectele de feedback negativ ale hormonilor steroizi sexuali se exercită asupra hipotalamusului cât și asupra adenohipofizei, după cum reiese din cercetările experimentale în care distrugerea hipotalamusului mediobazal, sectionarea tijei hipofizare sau transplantarea hipofizei au fost urmate de scăderi profunde ale secreției de gonadotropine, iar răspunsul hipersecretor hipofizar la castrare a devenit foarte redus sau chiar absent.

Supresia secreției de gonadotropine sub acțiunea steroizilor sexuali, deși prezintă diferențe între femei și bărbați, implică atât componente hipofizare cât și neurale. Astfel, administrarea unor doze fiziologice de estrogeni, la femei cu ciclu normal, este urmată de supresia secreției bazale de LH și FSH. În primele 1-3 zile de administrare responsivitatea hipofizara la doze test de LHRH este redusă, dovadă că efectele supresoare ale estrogenilor se exercită, cel puțin parțial, la nivel hipofizar. După 3 zile de administrare de estrogeni, cu toate că nivelurile bazale ale gonadotropinelor rămân scăzute, hipofiza devine mai responsabilă ca în mod normal la LHRH, indicând că acum, supresia secreției gonadotropinelor este datorată inhibării eliberării hipotalamice de LHRH.

Administrarea de estrogeni la bărbați este urmată de asemenea de reducerea descarcării de LH și FSH, și de supresia prelungită a responsivității hipofizare la LHRH, dovadă că buna parte din efectul de feedback negativ al estrogenilor la bărbați se exercită la nivel hipofizar, nefiind exclusă însă nici participarea unor efecte inhibitoare hipotalamice. Administrarea de testosteron la bărbați provoacă scăderea secreției bazale de gonadotropine, inițial neînsoțită de modificări

ale responsivitatii hipofizare la LHRH, demonstrând implicarea hipotalamusului.

Administrările prelungite de estrogeni sau testosteron la ambele sexe determina supresia raspunsului hipofizar la LHRH, interpretata ca o dovada ca steroizii sexuali principali, administrati cronic, produc supresia secretiei de gonadotropine prin inhibitie hipofizara, hipotalamica sau dubla, fara ca raspunsul sa aiba în timp o evolutie similara. În anumite conditii administrările de estrogeni la femei mature sexual pot declansa un efect de feed-back pozitiv, stimulând descarcările de gonadotropine prin sensibilizarea raspunsului hipofizar la LHRH. Acest efect necesita, în afara unui hipotalamus normal, o descarcare acuta de estrogeni pe fondul unei expuneri cronice la o concentratie bazala scazuta de estrogeni, conditi realizate de "valul preovulator" de estradiol, care se produce la mijlocul ciclului menstrual. Deoarece la maimute se poate produce prin administrare de estrogeni cresterea sensibilitatii hipofizare la doze test de LHRH si o secretie crescuta de FSH si LHRH, în conditiile mentinerii constante a LHRH (animalele având sectionata tija hipofizara si fiind cu perfuzie cronica de LHRH), rezulta ca efectul de feed-back pozitiv nu depinde de cresterea eliberarii hipotalamice de LHRH. Rezultate similare au fost raportate la femei cu hipogonadism hipogonadotrop prin boli hipotalamice, la care dupa administrari repetate de LHRH, care maresc progresiv nivelul bazal de LH si FSH, o injctie cu estrogeni creste suficient nivelul LH ca sa provoace ovulatie. Aceste constatari au sugerat ca la primate momentul ovulatiei este determinat de un semnal ovarian, foliculul maturat semnalizând sistemului hipotalamo-hipofizar oportunitatea declansarii "valului preovulator" de gonadotropine.

#### *Componenta neurala a mecanismului de control*

Neuronii hipotalamici care secreta LHRH primesc variate aferente de la alte etaje ale SNC, cu influente stimulative sau inhibitoare asupra secretiei de gonadotropine, prin aceste aferente functia sexuala fiind adaptata la modificari;e survenite în mediul extern sau intern. Multiple cercetari, efectuate mai ales pe rozatoare - animale de elctie pentru asemenea studii - au aratat ca la femele expunerea prelungita la lumina, copulatia si stress-ul, provoaca variatii ale secretiei de gonadotropine: la femei doar sstress-ul si tulburarile psihice inhiba secretia gonadotropinica. In producerea acestor modificari secretorii un rol important au în special sistemul limbic si glanda pineala .

Sistemul limbic, mai ales amigdala si hipocampul, influenteaza secretia gonadotropinelor prin intermediul hipotalamusului. Distrugerea sau stimularea acestor formatiuni nervoase provoaca, în functie de specie, stimularea sau inhibarea secretiei gonadotropinice, la femei hipocamoul exercitând efecte inhibitoare, iar amigdala, efecte stimulative. Deoarece s-a dovedit ca aceste formatiuni nervoase poseda receptori pentru estrogeni, se admite ca, în cadrul mecanismelor de feed-back, exercitate de steroizii sexual asupra secretiei de gonadotropine, sunt impilcati si acesti centri.

Glanda pineala inhiba eliberarea de LHRH prin intermediul melatoninei, hormon provenit din serotonina. La multe specii animale, între care si la rozatoare, pinealectomia este urmata de cresterea secretiei de gonadotropine, care la animalele tinere provoaca o pubertate precoce; injectarea de extracte epifizare are efecte inverse asupra secretiei gonadotropinice. La mamiferele inferioare epifiza detine un rol important în cadrul modificarilor secretiei de gonadotropine în functie de lumina, secretia scazând la întuneric si crescând la lumina, în timp ce la om nu este înca suficient lamurit rolulepifizei în controlul secretiei de gonadotropi, desi s-a sratat ca în pinealoame se produce o pubertate precoce.

Descarcările de LHRH sunt influentate si de unii neurotransmitatori centrali. Dintre neurotransmitatorii care stimuleaza eliberarea de LHRH mentionam: acetilcolina, al carei rol este demonstrat de faptul ca atropina în doze mari blocheaza ovulatia reflexa la iepure, norepinefrina, care injectata în hipotalamusul mediobazal declanseaza la sobolan descarcarea de LH prin efect a-adrenergic (a blocantii împiedica raspunsul ovulator la sobolan si iepure), prostaglandinele,

care contribuie la eliberarea gonadotropinelor, acționând la nivelul ariei preoptice, și nucleului arcuat, și, într-o măsură mai redusă, simulând și direct activitatea secretorie a celulelor gonadotrofe adenohipofizare, histamina, și, probabil, serotonina și dopamina. Dintre substanțele neurotransmițătoare care inhibă eliberarea de LHRH, menționăm: melatonina epifizară, neurotensina, care exercită acțiunea inhibitoare directă, endorfinele și encefalinele care acționează indirect prin inhibarea acțiunii stimulatorie a dopaminei și prin modularea acțiunii inhibitoare a substanței GABA, care acționează indirect, inhibând acțiunea stimulatorie a dopaminei, etc. Acești mediatori acționează la toate cele trei nivele ale gonadostatului, norepinefrina exercită un rol stimulator la etapa de integrare a aferențelor care pot influența secreția de LHRH, acetilcolina intervine la nivelul zonei neurosecretorie, stimulând secreția de LHRH, iar la nivelul joncțiunii neurovasculare acționează dopamina, favorizând descarcarea hormonului în capilarele sistemului port hipotalamo-hipofizar, și serotonina, cu efecte inverse.

### **B. Axa hipotalamo-hipofizo-gonadală**

Efectele principalilor neurotransmițători identificați până în prezent asupra GnRH implică dopamina și serotonina. Dopamina stimulează eliberarea GnRH, cu toate că nu este clar dacă acest lucru privește eliberarea tonică sau ciclică de GnRH. Serotonina exercită un efect inhibitor atât asupra secreției ciclice cât și asupra celei tonice de GnRH.

Norepinefrina poate de asemenea stimula eliberarea de GnRH.

Reglarea axei hipotalamo-hipofizo-gonadală variază cu vârsta și sexul. LH și FSH sunt prezenți în circulație de la naștere, iar prin stadiile timpurii ale pubertății nivelele de FSH cresc gradual într-un grad mai mare decât LH. În timpul acestei perioade răspunsurile FSH la GnRH sunt mai mari decât cele ale LH, o modalitate de răspuns opus celei observate după pubertate, iar hipotalamusul este excesiv de sensibil la efectele supresive ale steroizilor gonadali. În perioada prepubertară târzie (7 până la 10 ani) secrețiile pulsatile ale LH legate de somn încep, și apare sincronizarea între pulsurile de LH și FSH. Aceste pulsuri stimulează secreția testosteronului la băieți și de estradiol la fete, care inițiază caracteristicile clinice ale pubertății. În același timp, se observă micșorarea sensibilității secreției hipotalamice de GnRH ca răspuns la feedback-ul steroid. La femei, dezvoltarea feedback-ului pozitiv asupra LH și FSH de către steroizii gonadici generează surse preovulatorie ciclice a gonadotropinelor, rezultând în instituirea ovulațiilor ciclice în jurul vârstei de 15 ani. La bărbații adulți modelul secretor de LH este caracterizat de opt până la zece pulsuri aparând la intervale regulate în timpul zilei, iar relația caracteristică adolescenței cu bioritmul somn-veghe dispăre. Secreție pulsatilă similară a LH și FSH apare la femeile mature, frecvența și magnitudinea pulsurilor variind cu perioada ciclului menstrual. Când foliculii ovarieni dispar la menopauză, secreția hormonilor ovarieni principali diminuează, iar pierderea feedback-ului negativ al acestor hormoni amplifică eliberarea de FSH și, într-o măsură mai mică de LH. O creștere similară a și FSH este observată la bărbați, într-o săptămână și a opta decada ca răspuns la scăderea funcției testiculare.

La bărbați, stress-ul chirurgical are ca efect o creștere tranzitorie a nivelului de LH, urmată de o scădere de lungă durată a nivelului de testosteron. Nici o modificare nu a fost observată la femei, cu toate că anovulația hipotalamică este frecvent observată în timpul stress-ului. Feromonii și alți factori din mediul înconjurător au fost implicați drept cauză pentru sincronizarea ciclului menstrual observată la femei ce trăiesc împreună. Hormonii steroizi reglează secreția de LH și FSH prin două mecanisme principale. Steroizii gonadali reglează secreția tonică printr-un mecanism de feedback negativ. Testosteronul pare a fi mult mai puternic decât estrogenii în aceste efecte de feedback negativ, pe când progesteronul are un efect intermediar. Inhibina, un peptid produs de celulele granuloase ovariene și de celulele testiculare Sertoli, are o acțiune selectivă în inhibarea eliberării de FSH, posibil prin alterarea efectelor GnRH. Eliberarea ciclică a LH și a FSH este stimulată printr-un efect de feedback pozitiv de către steroizii ovarieni în

timpul fazei finale a cresterii foliculare, înainte de ovulatie. Cresterea preovulatorie a LH este precedata de o crestere a nivelurilor estrogenilor circulanti în prezenta nivelului mic sau descrescator al progesteronului. Efectul pozitiv actioneaza atât la nivel hipotalamic, cât si la nivel hipofizar, cu toate ca ultimul pare a fi mai important. GnRH este eliberat într-o maniera pulsatila tonica de hipotalamus aproximativ la fiecare 90 minute, iar acest lodel de secretie este critic pntu efectele sale pe hipofiza. La o persoana cu secretie deficitara de GnRH, administrarea pulsatila de Gnrh permite restaurarea ciclului ovulatoriu normal. În contrast, infuzia constanta a GnRH duce la fenomenul de "down-regulation" al receptorilor hipofizari pentru GnRH, si la o supresie a secretie gonadotropinelor. Acest fenomen a condus la rezultate importante în terapia având ca scop îmbunatatirea sau prevenirea fertilitatii.

### ***Somatoliberina (GRH, GHRH)***

Numeroase cercetari experimentale si clinice au sugerat controlul hipotalamic al secretiei hormonului de crestere (GH - growth hormone). Astfel s-a constatat ca distrugerea experimentală a nucleilor ventromediali hipotalamici produce scaderea concentratiei plasmatică a GH si oprirea cresterii, corectabila prin administrarea de extracte hipotalamice; de asemenea la om tumorile care distrug hipotalamusul se îsotesc de nanism secundar. Stimularea electrica a nucleilor ventromediali si arcuatidetermina scaderea concentratiei plasmatică a GH în timpul stimulării, urmata de o crestere ulterioara foarte importanta, care poate fi blocata prin injectia de somatostatina. Distrugerile hipotalamice sau grefele de hipofiza în camera anterioara a ochiului sau sub capsula renala sunt urmate de degranulara celulelor somatotrofe adenohipofizare. Fragmente de hipofiza elibereza in vitro substante cu actiune de GH, daca se adauga în lichidul de incubatie extracte hipotalamice, iar in vivo, injectarea de extracte hipotalamice crude, sau partial fractionate provoaca eliberare de GH. Aceste cateva exemple dovedesc existenta unui factor care stimuleaza secretia si/sau excretia de Gh din adenohipofiza, factor care a primit denumirea de hormon eliberator al hormonului de crestere (GHRH - growth hormone releasing hormone).

### **Controlul secretiei de GHRH**

Controlul secretiei de GHRH se realizeaza de catre mecanisme nervoase si umorale doar partial cunoscute (fig. ). Diversi stimuli exogeni mentionati anterior, precum si bioritmul circadian, influenteaza descarcările de GH prin intermediul hipotalamusului, respectiv, prin modificarea descarcărilor de GHRH. Desi secretia hipofizara de GH este controlata de hipotalamus prin 2 hormoni (GHRG si SRIF), influentele predominante sunt cele stimulative, dupa cum reiese din constatarea ca sectionarea tije hipofizare sau leziunile hipotalamusului bazal sunt urmate de inhibitia profunda a descărcărilor bazale si induse de GH, iar daca se inactiveaza influentele inhibitoare ale somatostatinei, cresc eliberarea bazala de GH si raspunsurile la stimulii care obisnuit produc descărcări de GH. S-a sugerat ca inactivarea influentelor somatostatice ar explica eliberarea paradoxala de GH dupa injectia de glucoza la unii pacienti cu gliom al nervului optic (care comprima hipotalamusul anterior), precum si în diversele forme de encefalopatie metabolica (uremia, coma hepatica, etc.). Deoarece nici GHRH nici SRIF nu pot fi dozati direct, se admite ca rezultatul net al oricarui factor care influenteaza secretia de GH trebuie considerat ca suma efectelor asupra celor 2 hormoni hipotalamici antagonisti. Aferentele din hipocamp (legate probabil cu ritmul somn-veghe), precum si cele de la amigdala bazolaterală, stimuleaza descărcările de GHRH. Amigdala, fiind o parte componenta a asa-zisului "creier visceral", se admite ca ar fi implicata în descărcările de GH determinate de emotii Si stresurile fizice.

Neuronii din nucleii ventromediali sunt asociati cu descărcările de GH în cadrul mecanismelor

reglării glicemiei, ei continând glucoreceptori care influențează atât secreția de insulină cât și pe cea de GH.

Controlul secreției de GH de către hipocamp și amigdală, prin intermediul nucleilor ventromediali și, respectiv, al descărcărilor de GHRH, este mediat, cel puțin parțial, de către cele 3 sisteme ascendente monoaminergice: dopaminergic, serotoninergic, și noradrenergic. Astfel s-a arătat că administrarea de DOPA, care în creier este convertită în dopamina, produce descărcări de GH prin stimularea eliberării de GHRH, atât prin acțiune directă asupra receptorilor dopaminergici, cât și prin stimularea  $\alpha$ -receptorilor, după transformare în norepinefrină. Descărcările de GH provocate de somn sunt mediate în special de fibre serotoninergice și implică descărcări de GHRH; de altfel, în anumite sindroame hipotalamice, s-a constatat lipsa creșterii concentrației plasmatică de GH în timpul somnului. Norepinefrină, prin stimularea  $\alpha$ -receptorilor centrali, este răspunzătoare de descărcările de GH induse de hipoglicemie, efort fizic, vasopresină, și cele mai multe stresuri. Importanța relativă a celor trei sisteme monoaminergice de control diferă de la o specie la alta și de aceea rezultatele experimentale nu pot fi extrapolate la om. În afara sistemelor monoaminergice, o serie de alte substanțe hipotalamice (vasopresină, b-endorfina, peptidul vaso inhibitor (VIP), neurotensina, TRH, ACTH,  $\alpha$ -MSH, GnRH, etc.) stimulează de asemenea secreția de GH prin intermediul GHRH, printr-un sistem de feed-back cu ansă scurtă, deoarece aplicate direct pe hipofiză in vitro sunt inactivă. Dar, spre deosebire de ceilalți hormoni tropici hipofizari, a căror secreție este controlată printr-un mecanism de feed-back de către concentrația plasmatică a hormonilor glandelor tinta, secreția de GH este reglată și de un factor dependent de GH: IGF-1, somatomedina C sau factorul de sulfatare produs în ficat. IGF-1 reglează secreția de GH prin inhibarea descărcărilor de GHRH din neuronii secretori hipotalamici și stimularea eliberării de somatostatina.

GH însuși, printr-un mecanism de feed-back cu ansă scurtă, inhibă eliberarea de GHRH. Acest mecanism este demonstrat de constatarea că perfuzia de GH la om inhibă descărcările hipofizare de GH induse de hipoglicemia insulinică, iar la animale eliberarea de GH este inhibată prin implantarea în hipotalamus de fragmente de tumori hipofizare secretante de GH.

### ***Axa hipotalamo-hipofizo-somatotropa***

Secreția de GH este reglată prin hormoni eliberatori și inhibitori: GRH și SRIF (somatostatina). GH este secretat într-o manieră pulsatilă cu un nivel bazal la sau sub nivelul de detecție, peste care se suprapun pulsările de GH legate de o ritmicitate neuronală înnașcută ce are ca efect eliberarea atât a GRH cât și a SRIF. Majoritatea secreției pulsatile de GH apare la aproximativ o oră de la începutul somnului și este asociată cu fazele de somn 3 și 4. Cu vârsta, secreția de GH se schimbă dramatic, atât cantitativ cât și calitativ. Nivelele extrem de ridicate existente în primele zile de viață scad începând cu săptămâna a doua de viață. În timpul perioadei pubertare nivele comparabile cu sau mai mari decât cele de la adult sunt observate, și creșteri ale nivelului de GH au loc mult mai frecvent. După a patra decada, are loc o scădere continuă și progresivă în secreția spontană de GH, și răspunsurile la stimuli eliberatori de GH de asemenea scad. Reglarea de către neurotransmitatori a secreției de GH a fost extensiv cercetată. Dopamina, norepinefrină (prin receptorii  $\alpha$ ), epinefrină, serotonina, GABA, și acetilcolina au fost toate demonstrate a stimula secreția de GH. Melatonina are atât efect stimulator cât și efect inhibitor, TRH și CRH exercită efecte inhibitorii (ambele peptide stimulează eliberarea SRIF), iar endorfinele-encefalinele au efecte stimulatorii, toate mediate în interiorul SNC. Secreția de GH este afectată profund de alimentație. Creșterea nivelului aminoacizilor, scăderea celui al acizilor grași liberi și hipoglicemia stimulează secreția de GH, pe când hiperglicemia inhibă eliberarea de GH. Secreția de GH este crescută de exercițiu, anxietate, și stress emoțional sau psihic. Multi hormoni afectează secreția de GH. Administrarea estrogenilor crește responsivitatea GH, pe când deficiența sau excesul de hormoni steroidieni și tiroidieni scad responsivitatea. La bărbații

pubertari sau prepubertari, administrarea androgenilor de asemenea cresc sâmpunsul GH. Secretia de GH este dimorfica sexual: familia au nivele bazale mai mari si pulsuri mai mici decât au barbati. Aceste diferinte pot, în parte, contribui la diferentierea legata de sex în modelele de crestere si în activitatea enzimatica selectata.

În afara de acesti stimuli "cu bucla deschisa" exista un sistem de feedback cu bucla închisa. GH stimuleaza producerea somatomedinei C (insulin like growth factor 1 [IGF1] de catre numeroase tesuturi, si atât GH cât si IGF1 exercita efecte de feedback. IGF stimuleaza eliberarea somatostatinei, inhiba pe aceea a GH, si de asemenea inhiba secretia bazala si stimulata de GRH si eliberarea din hipofiza a GH. GH stimuleaza secretia SRIF si inhiba expresia genei ce codifica GH, si secretia GH.

### ***Somatostatina (SRIH, SRIF)***

Somatostatina a fost descoperita de Krulich si colab. (1968), în cursul unor cercetari în care se încerca izolarea din extractele hipotalamice a hormonului eliberator de somatotropina. Factorul care inhiba puternic in vitro eliberarea de GH din hipofizele incubate, a fost de numit hormonul inhibitor al eliberarii hormonului de crestere (Growth hormone release inhibiting hormone - GHRH) si s-a postulat ca secretia GH hipofizar este controlata atât de un factor stimulator, cât si de un factor inhibitor. Descoperirea a trecut aproape neobservata, deoarece cei mai multi cercetatori au crezut ca este vorba de un efect relativ nespecific. dar dupa câtiva ani, Brazeau si colab. (1973) au izolat din extractele hipotalamice un tetradecapeptid, dotat cu puternice efecte inhibitoare asupra eliberarii GH, pe care l-au denumit SRIH (Somatotropin release inhibiting hormone). In acelasi an hormonul a fost sintetizat de mai multe grupe de cercetatori, ceea ce a permis ezxtinderea cercetarilor ckinice si exoerimentale relative la secretia si actiunile sale.

### **Controlul secretiei de SRIH**

Controlul secretiei de SRIH este înca incomplet cunoscut, dar cercetarile preliminare sugereza ca principalele structuri în care se gasesc cele mai mari cantitati de somatostatina (hipotalamusul, tractul digestiv, pancreasul) sintetizeaza hormonul în functie de necesitatile proprii si sub influenta unor stimuli diferiti. Astfel, la câine, introducerea în stomac de lipide, glucoza, sau hidrolizate de cazeina, provoaca descarcari de somatostatina din pancreas, iar ultimele doua si din antrul gastric. HC introdus în stomac mareste secretia de somatostatina a pancreasului si a antrului si inhiba secretia fundului gastric, iar introdus în duoden stimuleaza eliberarea de somatostatina din pancreas, antru si fundus. Glucoza introdusa în stomac stimuleaza eliberarea de somatostatina mai puternic decât daca este introdusa în duoden. Perfuzia de CCK si secretina creste eliberarea de somatostatina din stomac si pancreas, iar GIP stimuleaza eliberarea hormonului numai din pancreas, dar nu si din stomac. Efect stimulant asupra descarcarii de somatostatina mai exercita si glucagonul si neurotransmitatorii sistemului simpatic care actioneaza prin b-receptori. Somatostatina, eliberata din celulele D prezente în mucoasa tractului digestiv si pancreas, sub actiunea diversilor stimuli, actioneaza predominant local, paracrin, partial ajunge în lumenul gastric si duodenal, si în cantitati minime în sângele circulatiei sistemice.

Acetilcolina si stimularea a-receptorilor adrenergici inhiba eliberarea somatostatinei.

Controlul secretiei hipotalamice de somatostatina este mai putin ckarificat, dar, prin cercetari în care au fost distruse caile somatostatinerigice sau au fost administrati anticorpi anti-somatostatina, s-a precizat ca secretia de GH este dominata de factorii stimulatori, iar descarcari de somatostatina se realizeaza, similar celor de GHRH, de catre neuronii monoaminergici (dopaminergici, noradrenergici si serotoninergici), care prin neurotransmitatorii lor, concomitent cu stimularea eliberarii de GHRH, inhiba eliberarea somatostatinei. dar secretia de somatostatina este influentata si de alti factori, unii cu actiune stimulanta (Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, T<sub>3</sub> si

T4, cAMP, VIP. etc.), alții inhibanți (atropina, acetilcolina, GABA, endorfinele, substanța P, neurotensina, etc.). Mecanismele prin care se exercită efectele stimulante sau inhibante ale acestor variți factori nu sunt cunoscute. Descărcările de somatostatina mai sunt controlate și printr-o ansă periferică a mecanismului de feedback, care influențează secreția GH, unul din factorii sintetizați de ficat sub acțiunea GH și care mediază anumite efecte ale GH - somatomedina C (IGF-1) - stimulează eliberarea de somatostatina, concomitent cu inhibarea eliberării de GHRH.