

**ННЦ «ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»
КАФЕДРА ФІЗІОЛОГІЇ ТА АНАТОМІЇ**

Тарас Лященко, Ольга Коваленко

ОСНОВИ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

Навчальний посібник



КИЇВ - 2026

УДК 612.4(075.8)

ББК 52.5я73

Л98

Рецензенти:

д-р ветеринарних наук, проф. Вікторія Грищенко, проф. кафедри біохімії імені академіка М.Ф. Гулого, факультету ветеринарної медицини, Національного університету біоресурсів і природокористування України
к. мед. наук, ендокринолог, Христина Кухарчук, керівник МК «SONOVITA»

Рекомендовано до друку вченою радою

Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» (протокол № 9 від 29 червня 2026 року)

Лященко Т., Коваленко О. Основи ендокринології: навчальний посібник – Київ, 2026. – 178 с.

Навчальний посібник укладено для студентів 4 курсу освітнього рівня «бакалавр» блоку професійно-орієнтованих дисциплін «фізіологія людини і тварин» як супровід до вивчення дисципліни «Ендокринологія». Посібник містить структурований виклад навчального матеріалу з анатомії, фізіології нейрогуморальної регуляції, доповнений сучасними даними, схемами, ілюстраціями, визначеннями та таблицями. До кожного розділу надано теоретичні відомості, ситуаційні задачі і контрольні питання для самоперевірки. Рекомендований для здобувачів вищої освіти за спеціальністю «Біологія» та суміжними напрямками.

Іл. 29. Бібліогр.: 53

© Лященко Тарас, Коваленко Ольга, 2026

© ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка, 2026

ЗМІСТ

ВСТУП	4
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	6
РОЗДІЛ 1. ІСТОРІЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ.....	8
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ ГОРМОНІВ.....	20
2.1 Типи гуморальних впливів.....	20
2.2 Функції гормонів.....	23
2.3 Ендокринні залози.....	28
2.4 Метаболізм гормонів	32
2.5 Рецептори гормонів.....	39
2.6 Механізми дії гормонів.....	41
2.7 Методи ендокринологічних досліджень	50
2.8 Патологія гуморальної регуляції	54
РОЗДІЛ 3. ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНА СИСТЕМА.....	61
3.1 Гіпоталамус.....	61
3.2 Гіпофіз.....	65
3.2.1 Фізіологія і патологія нейрогіпофіза	68
3.2.2 Фізіологія і патологія аденогіпофіза	75
РОЗДІЛ 4. ФІЗІОЛОГІЯ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	98
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ЦЕНТРАЛЬНИХ ГОРМОНІВ НА ПОВЕДІНКУ	108
РОЗДІЛ 6. ФІЗІОЛОГІЯ СТРЕСУ. ЗАГАЛЬНИЙ АДАПТАЦІЙНИЙ СИНДРОМ	129
Лабораторне заняття 1	160
Лабораторне заняття 2	162
Лабораторне заняття 3	164
Лабораторне заняття 4	165
ТЕРМІНОЛОГІЧНИЙ СЛОВНИК	167
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	175

ВСТУП

Навчальний посібник з дисципліни «Ендокринологія», який був розроблений на кафедрі фізіології та анатомії Київського національного університету імені Тараса Шевченка, є складовою освітньої програми підготовки фахівців рівня «Бакалавр» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» та належить до блоку професійно-орієнтованих дисциплін «Фізіологія людини і тварин».

Ендокринологія є невід’ємною складовою сучасної фізіології та медицини, що вивчає будову і функції залоз внутрішньої секреції, механізми метаболізму й дії біологічно активних речовин, а також їхнє значення у підтриманні гомеостазу, росту, розвитку й адаптаційних реакцій організму. Для біологів ця дисципліна має фундаментальне значення, оскільки дозволяє зрозуміти інтегративні механізми нейрогуморальної регуляції функцій організму. Для медицини ж вона є основою діагностики, профілактики та лікування широкого кола захворювань, пов’язаних із порушенням гормональної рівноваги.

Особливу увагу у посібнику приділено інтегративному значенню ендокринної системи, її взаємодії з нервовою та імунною системами, а також ролі у формуванні адаптаційних і стресових реакцій. Такий підхід дозволяє розглядати ендокринологію не ізольовано, а в контексті цілісної фізіології організму.

Метою посібника є допомога студентам у засвоєнні теоретичних положень, формуванні практичних навичок та розвитку аналітичного мислення, необхідних для розуміння фізіології ендокринної системи й клінічного значення ендокринних розладів.

Зміст охоплює ключові аспекти:

- історію становлення ендокринології як науки;
- основи гуморальної регуляції та класифікацію гормонів;
- будову й функції гіпоталамо-гіпофізарної системи;
- фізіологію гіпоталамуса, гіпофіза, шишкоподібної залози;
- гормональну регуляцію метаболізму, росту та розвитку;
- фізіологічні механізми стресу;
- клінічні аспекти деяких ендокринних порушень.

Для зручності засвоєння матеріалу посібник включає:

- систематизований виклад теоретичних відомостей;
- схеми, ілюстрації та таблиці для наочного представлення матеріалу;
- лабораторні роботи з інструктивними матеріалами;
- ситуаційні задачі, клінічні приклади та контрольні питання для самоперевірки;
- термінологічний словник і список рекомендованої літератури.

Навчальні цілі дисципліни:

сформувати систему знань про функції та регуляцію діяльності ендокринної системи;

розвинути вміння аналізувати інтегративні механізми регуляції функцій людини і тварин;

засвоїти уявлення про клінічні прояви гормональних розладів;

сформувати практичні навички виконання лабораторних робіт та аналізу результатів.

Посібник спрямований на формування у студентів цілісного уявлення про будову та функції ендокринної системи, її інтегративну роль у регуляції фізіологічних процесів та практичне значення для медицини. Він буде корисним здобувачам освіти в галузі біології та суміжних напрямках, викладачам і всім, хто цікавиться діяльністю організму людини і тварин.

Фізіологію та патологію периферичних ендокринних залоз та дифузної ендокринної системи буде розглянуто в наступному навчальному посібнику.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АДГ – антидіуретичний гормон (вазопресин)
АКТГ – адренокортикотропний гормон
АТ – антитіла
АТФ – аденозинтрифосфат
БАР – біологічно активні речовини
ВІП – вазоактивний інтестинальний пептид
ГАМК – γ -аміномасляна кислота
ГГН-вісь – гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь
ГнРГ – гонадотропін-рилізінг-гормон
ГР – гормон росту
ГТГ – гонадотропні гормони
ГТТ – глюкозо-толерантний тест
ДАГ – діацилгліцерол
ДГЕА – дегідроепіандростерон
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ІКСГ – інтерстиційно-клітинний стимулюючий гормон
ІРІ – імунореактивний інсулін
ІФА – імуноферментний аналіз
ІФР-I – інсуліноподібний фактор росту I
ІФР-II – інсуліноподібний фактор росту II
ІХЛА – імунохемілюмінесцентний аналіз
КРГ – кортиколіберин (кортикотропін-рилізінг-гормон)
КРФ – кортикотропін-рилізінг-фактор (застаріла назва КРГ)
КТ – комп'ютерна томографія
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛТГ – лактотропний гормон (пролактин)
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МСГ – меланоцитостимулюючий гормон (меланотропін)
ПСД – показник серцевої діяльності
ПТГ – паратгормон
РАС – розлади аутистичного спектра
РНК – рибонуклеїнова кислота
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
СТГ – соматотропний гормон
Т3 – трийодтиронін
Т4 – тироксин (тетрайодтиронін)

ТРГ – тиреотропін-рилізинг-гормон (тиреоліберин)

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ЦНС – центральна нервова система

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

РОЗДІЛ 1. ІСТОРІЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

Роман – це історія про те, чого не відбувалося.

Історія – це роман про те, що відбулося...

Історія розвитку вчення про гуморальну регуляцію функцій організму людини і тварин безпосередньо пов'язана із еволюцією самої біології і медичних поглядів. Треба зазначити, що до середини ХІХ століття в фізіології панувала концепція нервизму: була більш-менш описана організація нервової системи вищих тварин і людини, визначено електричну природу нервового імпульсу, його силу, швидкість розповсюдження нервовим волокном, описані синапси, властивості нервових центрів, рефлекторні функції основних відділів центральної нервової системи. Хоча природа біоелектрики буде відкрита дещо пізніше (Ходжкін, Хакслі). Але деяких науковців і лікарів не покидала думка про якусь паралельну дублюючу систему регуляції.

Є, звичайно, бажання пошукати витоки ендокринології в працях античних авторів; ідея хімічної регуляції всередині організму сама по собі є простою, тому вона, безумовно, не могла не виникнути у головах таких видатних діячів. Хоча за відсутності у них фактів важко відшукати в їх роботах першоджерела такої складної галузі фізіології та медицини. Можна в історичному аспекті згадати гуморальну теорію Гіппократа, який вважав основою здоров'я вірне змішання («кразіс») чотирьох «життєвих соків» - крові («сангвія»), жовчі («холе»), чорної жовчі («мелан холе») і надлишкового слизу («флегма», по суті це лімфа). Непропорційне їх співвідношення призводить до хвороби («дизкразія»). На сьогодні такий погляд може здаватися дещо спрощеним і примітивним, але згадаймо, що перше, що проводиться при потраплянні пацієнта в лікарню – це аналіз крові (цитологічний, біохімічний тощо). І в патогенезі багатьох хвороб спостерігається надлишок чи дефіцит певних речовин в організмі людини. І речовини ці можуть бути не тільки субстратами чи дериватами, а й регуляторами. Навіть Рене Декарт, який описав рефлекторний принцип нервової регуляції функцій організму людини і тварин як такий, що споріднює їх з машинами, визнавав наявність немашинного компоненту – душі, яка знаходиться в шишкоподібній залозі і керує всім тілом, тобто забезпечує вищу надмеханічну регуляцію в організмі. Хоча все ж таки в ті часи панувала думка, що «нервова система і є саме живе, а всі інші системи не більш, як її слуги», тобто людина – це «високоосвічена машина» (Ж.-О. де Ламерті). Саме в той час виходить наукова робота французького лікаря Теофіля Бордю «Про медичний аналіз крові: дослідження про хронічні захворювання» (1775 р.), в якій він визнаючи роль нервової системи, висловив перше наукове формулювання принципу гуморальної регуляції

функцій організмів вищих тварин. Він писав, що «... кожний орган слугує фабрикою і лабораторією специфічного гуморального агента, який після приготування і набуття індивідуальних особливостей повертається в кров. Тобто, кров має специфічні особливості, які були набуті в органах, через які вона проходить. Кожен орган відправляє в неї свою еманацию...». Цей погляд співпадає із сучасною концепцією, відповідно якої кожний орган, а не тільки певні залози, має певну свою внутрішньосекреторну активність. Цікаво, що такої ж думки дотримувався наш видатний співвітчизник, першовідкривач ліпідної природи гормонів кори наднирників О.О. Богомолець.

В 1844 році німецький дослідник Й. Мюллер завдяки тогочасному розвитку анатомії, зробив узагальнення, в якому ділив залози на зовнішньо- і внутрішньосекреторні. До останніх належали залози, які позбавлені вивідних протоків і виділяють свій секрет в кров або лімфу. В цей список потрапили і селезінка, лімфатичні вузли, печінка. Виходячи з сучасних поглядів на місця продукції біологічно активних речовин в організмі людини, ці узагальнення не були вже такими безглуздими.

До того ж періоду належать свідчення про гіперплазію щитоподібної залози (Р.Дж. Грейвз, 1835., К.А. фон Базедов, 1840), бронзову хворобу як результат туберкульозного ураження наднирників (Т. Аддісон, 1849), зв'язок пухлин гіпофіза з акромегалією і гігантизмом (Е. Бріссо, Г.Мейге, 1886) тощо.



Рис. 1.1. Арнольд Адольф Бертольд
(1803–1861)

Наслідки кастрації були відомі людству здавна (євнухи в Азії, скопці в Росії, співаки-кастрати в середньовічній Європі тощо). Саме із статевою сферою пов'язані перші наукові експерименти в ендокринології. Їх провів у 40-х роках XIX століття професор Геттінгенського університету в Німеччині *Арнольд Бертольд* (рис. 1.1). Вчений провів дослід з трьома парами півників: два півні були з двома тестикулами, у двох по одному сім'янику в итирізали, третю пару півнів повністю кастрували. За шість місяців спостережень було відзначено, що півні навіть з одним яєчком нічим не відрізнялися від своїх неоперованих сородичів: кукурікали, вв'язувалися в бійки, цікавилися самками. Крім того у них були наявні морфологічні вторинні статеві

ознаки – гребінці і бороди. Повністю кастровані півні були товсті, лякливі, не звертали уваги на курочок. Після підсадки їм в черевну порожнину

тестикул від інших самців їх нормальна поведінка і морфологія відновлювалися, тобто така трансплантація маскулінізувала півня-кастрата. Після розтину лікар знайшов кровоносні судини, які з'єднували сім'яники з іншими тканинами і клітинами тварини, і зробив висновок, що тестикули продукують певну речовину, яка через кров впливає на діяльність інших систем організму. Через десятки років це припущення буде доведене послідовниками вченого. Бертольд оприлюднив свою роботу в 1849 році. Його експеримент був проривом в науці, але, як це часто бувало, його сучасники – та й він сам – цього не усвідомлювали. Провінційний німецький лікар, сам того не розуміючи, заклав фундамент однієї із найскладніших наук про організм людини – ендокринології. 1849 рік прийнято вважати роком «народження» науки про гуморальну регуляцію функцій організмів людини і тварин.

Всього через декілька років після робіт Бертольда видатний фізіолог Клод Бернар (автор концепції про постійність внутрішнього середовища організму), узагальнюючи свої власні спостереження з дослідями Бертольда і багатьох інших дослідників, ввів в науковий лексикон поняття «внутрішня секреція» - виділення одними органами в кров особливих сполук, які керують функціями інших органів. Цей термін використовується в фізіології і сьогодні.

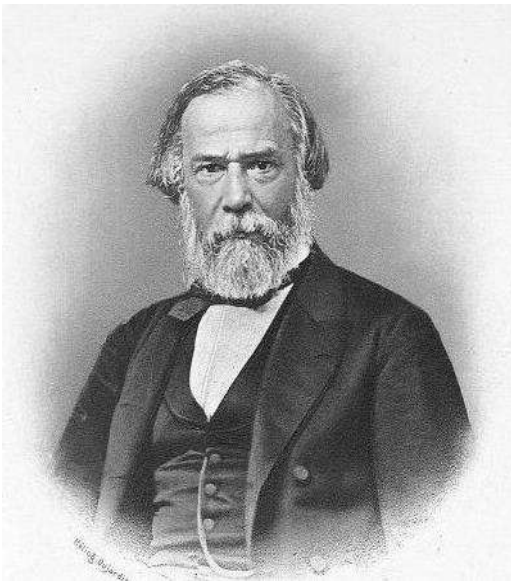


Рис. 1.2. Шарль Броун-Секар
(1817–1894)

Саме статеві залози на тривалий час стали улюбленим об'єктом для подальших ендокринологічних досліджень. В цьому контексті не можна не згадати ще одного видатного фізіолога того часу *Шарля Броун-Секара* (рис. 1.2). В першу чергу він відомий відкриттям неврологічного синдрому, який носить його ім'я (наслідок поперечного руйнування спинного мозку). Пізніше в 1857 році він довів, що білатеральна адреналектомія (видалення наднирникових залоз) викликає смертельний колапс у собак. Практично наблизившись до ендокринології, вчений приписав цей результат травмі нервових плетив. В 1889 році Броун-Секар на засіданні Французького Біологічного товариства заявив, що зробив собі (а по

правді кажучи не тільки собі, тобто собі в останню чергу) ін'єкції із сім'яників мурчаків і собак. Вчений відмітив потужний приплив життєвих сил, в цілому став відчувати себе на 30 років молодше - до ночі затримувався в паризьких ресторанах, цікавився молодими танцюристками, в нього

нормалізувалися фізіологічні відправлення організму, активізувалася розумова діяльність. На той час йому було 72 роки. Броун-Секар розцінив це як підтвердження припущення, що пік життєвих сил у самців будь-якої тварини приходить на статеву зрілість, і це пов'язано із специфічною речовиною, яку вміщують тестикули. Пізніше з'ясувалося, що за нетривалим періодом підвищеної активності йде спад, але відкриття Броун-Секара, крім великого наукового інтересу, отримало застосування в медицині. Шарля Броун-Секара прийнято вважати «батьком» замісної терапії.

Закінчення XIX століття запам'яталося низкою видатних відкриттів в ендокринології: Й. фон Меринг і О. Мінковський відтворили цукровий діабет шляхом повного видалення підшлункової залози (1889); Е. Глей відкрив парашитоподібні залози (1891); ряд дослідників (Ф. Хофмайстер, 1894, Р. Бетанкур, С.А. Серрано, 1890, Г.Р. Мюррей, 1891) продемонстрували зв'язок мікседеми із щитовидною залозою; Ж. Такаміне хімічно охарактеризував діючу основу речовини мозкової частини наднирників – адреналіну. Всі ці факти дали основу для важливого теоретичного узагальнення: «...специфічні розчинні продукти виходять в кров і діють на клітини інших складових частин тіла. Є взаємозв'язок між різними клітинами організму, який здійснюється шляхами, які відмінні за такі нервової системи» (Ш. Броун-Секар, Ж. д'Арсонваль, 1891).

Для наукової досконалості треба було ті речовини якось назвати. «Біологічно активні речовини» не зовсім підходило, тому що сюди потрапляли і ферменти, і субстрати (наприклад, глюкоза). В 1904 році Е. Старлінг і У. Бейліс визначили наявність в стінці дванадцятипалої кишки гуморальної субстанції, яка, потрапляючи в кров, стимулює панкреатичну секрецію навіть при повній денервації і кишки, і залози. Речовині дали назву «секретин», і він вважається першим відкритим гормоном. Практично одночасно Дж. Едкінс відкрив речовину, яка вивільняється в кров із антрального відділу шлунка і стимулює секрецію хлорводневої кислоти і пепсиногену пілоричною частиною органу. Речовина дістала назву «гастрин». Підсумовуючи ці дані Е. Старлінг в 1905 році ввів поняття «гормон» (від грецького ормео – прищпорюю, підганяю), визначивши його як «речовину, яка виробляється однією частиною організму і переноситься кров'ю чи лімфою до іншої частини, функція якої внаслідок цього міняється». Але щодо авторства Старлінга в самій назві є певні питання. Старлінг на ті часи був дуже відомим і поважним вченим. Можна згадати тільки закон серця (закон Франка-Старлінга) чи модель Старлінга транскапілярного транспорту. Дійсно, він першим ввів термін «гормон» в наукову термінологію в 1905 році в лекціях в Медичному коледжі і опублікованих потім в науковому журналі «Ланцет». А ось щодо авторства самого терміну... За версією видатного фізіолога Нідхема авторство терміну «гормон» можна приписати спеціалісту з древньогрецької мови У.Т. Везі, який товаришував з фізіологами-дослідниками і запропонував цей термін під

час розмови на обідній перерві в холлі Кайус Коледжу в Кембриджі. На міжнародному конгресі медиків в 1916 році термін «гормон» було піддано критиці, оскільки серед групи речовин, яку він визначає, є сполуки не тільки збуджуючі, а і гальмуючі діяльність органів. Розв'язав спірну ситуацію Бейлісс, який досконало знав грецьку мову: «ормео» означає не тільки «збуджую», але й «спонукаю до дії». Тому авторами терміну прийнято вважати як Старлінга, так і Бейлісса.

Ендокринологія як наука склалася. Є об'єкт, предмет дослідження, основна наукова термінологія, алгоритми експериментальних і клінічних досліджень. Не вистачало тільки Нобелівських премій. На сьогодні таких премій з фізіології та медицини, які стосуються гуморальної регуляції функцій організму людини – 14, ще є біля десятка премій в галузі хімії. Зупинимось на двох перших.

В другій половині XIX століття в Швейцарії була епідемія захворювань щитоподібної залози. Як правило залоза розросталася, утворюючи так званий ендемічний зоб (хоча це могла бути і гіперплазія залози – хвороба Грейвза-фон Базедова). Це переважно було пов'язано з дефіцитом йоду в повітрі, оскільки Швейцарія країна гірська, а концентрація йоду в атмосферному повітрі зменшується з зростанням висоти над рівнем моря. Гормони щитоподібної залози за хімічною будовою є йодтиронінами. Тож етіологія та патогенез цього симптомокомплексу зрозумілі. Залозиста тканина розросталася, намагаючись покрити більше судин, в крові яких може залишалися слідові кількості йоду. Зараз цю проблему вирішують призначенням спеціальної збагаченої йодом дієти (хоч би з морською капустою). На початку XX століття фізіологія ендокринних залоз бранхіогенної групи була ще не розвинута. Взагалі залозу вважали просто наростом сполучної тканини під гортанню. Це було неестетично і могло заважати вільно дихати. Зоб лікувався дуже просто – хірургічно. Цей напрямок лікування вважався досить небезпечним, оскільки в 1872 році смертність від тиреоїдектомії (повного видалення щитоподібної залози) сягала 75 відсотків. Така висока летальність була пов'язана ще з можливим видаленням парашитоподібних залоз разом з щитовидною. Швейцарський хірург *Еміль Теодор Кохер*, який був вже видатним вченим, президентом Бернського та Швейцарського медичних товариств, засновником Швейцарського хірургічного товариства, приступив до вирішення цієї проблеми (рис. 1.3). Треба зазначити, що як хірург Кохер був віртуозом, акуратним і педантичним. Посиливши засоби асептики і антисептики на операціях, домагаючись зменшення крововтрат при екстрипації щитоподібної залози, Кохер зменшив смертність спочатку до 13 %, потім до 0,5 %. Це вже була вдача. Але деякі колеги на Міжнародному гігієнічному конгресі в Женеві в 1882 році звернули увагу вченого на велику кількість випадків мікседем та кретинізму у післяопераційних хворих. Перевіривши стан власних прооперованих пацієнтів Кохер переконався в цьому.

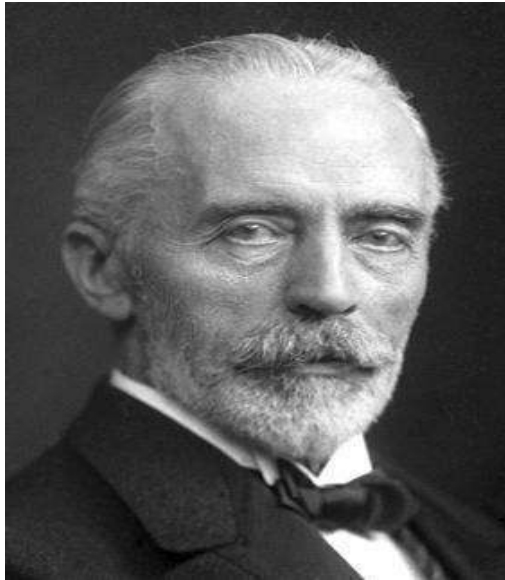


Рис. 1.3. Еміль Теодор Кохер
(1841—1917)

Дослідник дійшов висновку, що повне видалення всієї залози небажане, розробив нову методику часткової її екстрипації, чим знизив відсоток негативних хірургічних наслідків і дав поштовх іншим дослідникам функцій ендосекреторного органу. В 1909 році Еміль Теодор Кохер отримав Нобелівську премію з фізіології та медицини за дослідження з фізіології, патології та хірургії щитоподібної залози. Першу і єдину для Швейцарії, першу, але не останню для ендокринології.

Тяжко перерахувати всі наукові відкриття, які були зроблені випадково. В історії відкриття інсуліну вирішальну роль зіграла спостережливість навіть не самих вчених, а робітника лабораторії, який доглядав за тваринами в віварії.

Наприкінці XIX століття німецькі фізіологи Й. фон Мерінг та О. Мінковський вивчали роль підшлункової залози в травленні, видаляючи її у собак. Зазначений робітник віварію помітив, що на сечу прооперованих собак злітається багато мух. Вчені зацікавилися цим фактом, зробили аналізи, які показали в сечі собак надмірну кількість цукру, що є ознакою цукрового діабету і свідченням участі підшлункової залози в регуляції цукру в крові і сечі. Зараз ми знаємо, що рівень цукру в крові регулює кількість гормону острівців Лангерганса підшлункової залози – інсуліну. Про щось таке здогадувалися і на початку XX століття. Спроби зробити витяжки з підшлункової залози з наступним введенням їх панкреоектомованим собакам результатів не дали, оскільки інсулін в витяжках був зруйнований власними пептидазами підшлункової залози (інсулін – білок). В історії медицини перші відомі свідчення про діабет з'являються ще в працях лікарів I століття. Одним з найголовніших симптомів діабету є саме виділення великої кількості цукру з сечею і, як наслідок, зневоднення організму. Тканини втрачають здатність засвоювати цукор, починають замість цього використовувати жири і білки, що є причиною втрати ваги. При цьому окислення жирів супроводжується утворенням токсичних продуктів – кетонових тіл; найвідоміший їх представник – ацетон. До речі, досвідчені лікарі ставлять діагноз «діабет» за запахом видихуваного пацієнтом повітря. Накопичення токсичних кетонових тіл і виснаження організму призводить до смерті хворого. Єдина надія – інсулін. Вчені спрогнозували його продукцію підшлунковою залозою, але не змогли виділити його в чистому вигляді без домішок панкреатичного соку. Ця проблема пізніше була вирішена двома канадськими вченими *Ф. Бантингом і К. Бестом* (рис. 1.4).



Рис. 1.4. Чарльз Бест (1899 — 1978), Фредерік Бантинг (1891 — 1941)

Але це було зроблено не на порожньому місці, цьому передували два наукових дослідження. По-перше, німецький дослідник Пауль Лангерганс описав в підшлунковій залозі скупчення морфологічно схожих клітин, які не мали відношення до продукції травного соку, але мали власне кровопостачання. По-друге, хірург Л. Соболев після перев'язки панкреатичної протоки спостерігав атрофію підшлункової залози, але не всієї. Залишалася цілою острівцева тканина з власним кровопостачанням. Склавши одне з другим колишній військовий хірург, а на той час асистент кафедри анатомії та фізіології Університету Торонто Фредерік Грант Бантинг під керівництвом професора Джона Маклеода почав роботу з виділення чистого інсуліну з підшлункової залози собак. Безпосередньо допомагав йому студент-медик Чарльз Бест. Як і очікувалося, вони перев'язували панкреатичну протоку у собак, і після атрофії екзокреторної частини залози робили витяжки з її острівцевої ділянки, де був незруйнований інсулін. За допомогою біохіміка Джеймса Колліпа була зроблена його очистка і 23 січня 1922 року - перша ін'єкція 14-річному юнаку, який помирає від діабетичної коми в університетській клініці Торонто. Пацієнт вижив і вилікувався. В 1923 році Ф. Бантингу і Дж. Маклеоду була присуджена Нобелівська премія з фізіології та медицини, яку вони розділили з К. Бестом і Дж. Колліпом. Звертає увагу, що між експериментальними дослідженнями з виділення чистого інсуліну і отриманням Нобелівської премії пройшло менше двох років, а Фредерік Грант Бантинг став наймолодшим лауреатом почесної нагороди (33 роки). Ось чому важливо знати історію вивчення проблеми і мати певну робочу гіпотезу для фізіологічного дослідження.

На сьогодні цукровий діабет все ж таки залишається «неінфекційною» епідемією ХХІ століття, але після 1923 року він не є стовідсотково

смертельним. Інсулін не вирішує етіологічну проблему хвороби, але здатний знімати патогенетичний симптомокомплекс. Як же його можна отримувати в великих кількостях? За модифікованим методом Бантинга-Беста на скотобійнях. Завдяки широкому застосуванню такого інсуліну життя декількох десятків мільйонів хворих на діабет продовжена на десятиліття. Але все ж є проблема: інсулін коня чи корови – це не інсулін людини. Схожий, але не ідентичний. Тому його треба споживати більше і частіше. Не говорячи вже про те, що у витяжці з острівцевої тканини знаходиться не тільки інсулін, а й ще деякі гормони підшлункової залози (глюкагон, соматостатин тощо). Ще одним джерелом активних екстрактів є підшлункова залоза ембріона: в неї ще не відбувається синтез травних ферментів (а що перетравлювати?), а інсулін вже синтезується. Але про промислові масштаби вироблення інсуліну в цьому випадку мова не йде. Через тридцять років після досліджень Бантинга і Беста і після десятирічної роботи в лабораторії хімічну природу інсуліну відкрив англійський біохімік Ф. Сенджер (1953 р.), за що був удостоєний Нобелівської премії (1958 р.). До речі, інсулін став першим білком, амінокислотна послідовність якого була повністю розшифрована. Інсулін став також першим білком, який був синтезований хімічним шляхом китайськими дослідниками. От тільки виходячи з його структурної складності (два поліпептидних ланцюги, які поєднані дисульфідними містками), промисловий синтез його занадто коштовний. Нарешті, інсулін опинився в числі перших фармакологічних препаратів, промисловий випуск яких був запущений з використанням методів генетичної інженерії. Такий інсулін хімічно ідентичний людському природньому, дешевий, діє в менших дозах без побічних ефектів. Ось така практично сторічна епопея вивчення діабету і отримання чистого інсуліну! Але проблема повністю не закрыта: цукровий діабет є третьою за кількістю причиною смертності на планеті.

В першу половину XX століття було зроблено багато істотних відкриттів в галузі ендокринологічної науки. Дж. Асколлі та Т. Леньяні (1912), Б. Аллен (1916), Ф. Сміт та Дж. Грезер (1920) показали на гіпофізектомованих тваринах стимулюючу дію нижнього мозкового придатка на ріст організму, проліферацію і функції ендокринних залоз. Ідея про центральну регуляторну роль гіпофізу є однією з головних в медицині першої третини XX століття. Тому гіпофіз (саме аденогіпофіз) і вважається тропною залозою, тобто залозою, гормони якої регулюють активність інших ефекторних залоз внутрішньої секреції. Але ще раніше Б. Ашнер, Ж. Камю і Г. Руссі (1912, 1913) показали, що пошкодження підгорбової ділянки проміжного мозку, яка є найближчою до гіпофізу, частково обумовлюють метаболічні ефекти гіпофізектомії. І почалися дослідження контролюючої ролі гіпоталамусу відносно гіпофізу. В 30-х роках були визначені різні гормони гіпофізу. Супруги Б. і Е. Шаррер створили уявлення про нейросекрецію і довели, що гіпоталамус виділяє декілька білкових гормонів. Їхня фундаментальна праця

«Neuroendocrinology» (1963) і робота Я. Сентаготаї та співавторів «Гіпоталамічна регуляція передньої частки гіпофіза» (1965) суттєво вплинули на погляд науковців на роль гіпоталамусу в регуляції діяльності аденогіпофізу, синтезу ним тропних гормонів і впливу останніх на секреторну активність периферичних ендокринних і неендокринних утворень організму. Г. Харрис і Д. Джекобсон довели, що гормони гіпоталамусу досягають аденогіпофізу портальною системою і керують функціями останнього (1937-1952). Пізніше М. Саффран (1955) ввів для цих регуляторів визначення «рилізинг-фактори» (сучасні терміни – ліберини і статини). В той же час В. Дю Вільє дослідив нонапептидну природу гіпоталамічних пептидних гормонів, які вивільняються в системний кровоток через нейрогіпофіз (1954). Сформулювалося уявлення про вищий нейроендокринний інтегратор – гіпоталамо-гіпофізарний нейросекреторний апарат.

Але на той момент існувала одна суттєва проблема. Точна диференційна діагностика порушень гуморальної регуляції можлива тільки якщо ендокринолог має дані про концентрації гормонів в крові. До кінця 60-х років XX століття ендокринологія була «сліпа» щодо цих параметрів. Про те наскільки були приблизними уявлення про дійсний вміст гормонів в різних станах організму можна уявити з прикладу, що відомий ендокринолог 30-х років Г. Цондек встановлював факт вагітності за потемнінням спинки лягушек після нанесення в воду жіночої сечі. Прорив в ендокринології відбувся із розробкою імуноконкурентних методів визначення біологічно активних речовин, спочатку на основі радіоактивної мітки (радіоімуного аналізу), а потім - із застосуванням більш безпечних методів мічення гормонів і антитіл (імуноферментний аналіз – ІФА, імунохемілюмінесцентний аналіз - ІХЛА). Причому застосування ІФА-методики на сьогодні не є непідйомним тягарем в грошовому розумінні. Наприклад, нормальний протокол ведення вагітності вміщує ІФА-діагностику вмісту в крові жінки естрогенів, прогестинів, плацентарних і хоріонічних гормонів, тиреотропіну, йодтиронінів тощо.

Становлення точних методів гормональних концентрацій зробило ендокринологію «зрячою» і знову ж таки привернуло увагу вчених до старої ідеї, яку О.О. Богомолець формулював наступним чином: «всі органи і клітини організму мають ендокринну функцію». Тобто ендокринологія повернулася до концепції її основоположника Теодора Бордю і підтвердила, що в організмі немає монополії на гуморальну регуляцію, а клітини керують за допомогою хімічних сигналів, і керуються ними. Звичайно не зовсім такі кожна клітина може синтезувати і виділяти ендокринні чи паракринні (див. далі) агенти, але ця функція не зосереджена лише в окремих залозах. Першовідкривач секретину Е. Старлінг передбачив відкриття великої кількості гормонів ШКТ. Дійсно, після відкриття секретину і гастрину в подальшому в травній системі були знайдені холецистокінін-панкреозимін

(А. Айві та Е. Олберг, 1927, А. Харпер та Г. Рейпер, 1943), речовина Р (Г. фон Ейлер та Дж. Геддам, 1931), описана інсуліноподібна активність пептидів дванадцятипалої кишки (Ж. ля Барр, Ж. Ле Дрю, 1935) тощо, хоча тільки розвиток хімії пептидів дозволив в 60-70 роках ХХ століття виділити гастроінтестинальні пептиди в чистому вигляді. В 1938 році гістолог Ф. Фейнер описав велику кількість різноманітних світлих епітеліальних клітин з ознаками гормональної секреції в слизових оболонках органів травлення і сформулював поняття про дифузні ендокринні епітеліальні органи. Подібні клітини в подальшому були знайдені і поза ШКТ - в слизових оболонках бронхів, щитоподібній залозі, печінці, серці, острівцях Лангерганса, епіфізі та інших органах. Узагальнюючи ці дані, А. Дж. Е. Пірс (1968) висунув концепцію дифузної ендокринної системи (APUD, див.далі). Практично всі гормони, котрі первинно були знайдені в ШКТ (гастрин, речовина Р, холецистокінін, ВІП, інсулін, глюкагон тощо), вміщуються також в ЦНС. І, навпаки, деякі класичні нервові регулятори (соматостатин, нейротензин, ендogenous опіати тощо) зустрічаються як інкреторні продукти дифузних ендокриноцитів кишечника і острівців Лангерганса. Це стосується не тільки пептидних регуляторів - мелатоніну (похідна амінокислоти) в слизовій ШКТ продукується більше, ніж пінелоцитами епіфізу. Як зазначив Г. Кобата (1982), гормони - давніша форма комунікації клітин, тому дифузна ендокринна система, ймовірно, виникла задовго до компактних залоз внутрішньої секреції. В подальшому дослідження в ендокринології стосувалися в основному інтимних молекулярних механізмів дії біологічно активних речовин, ендокринопатій, методів корекції та лікування останніх.

Розвиток ендокринології в Україні має власну історію, що сформувалася у тісному зв'язку з загальними тенденціями світової науки. Провідним центром став Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України, заснований і багато років очолюваний академіком В. П. Комісаренком. Його дослідження у галузі біохімії гормонів кори надниркових залоз, ролі глюкокортикоїдів у стресових реакціях та механізмах адаптації організму заклали підґрунтя для становлення потужної наукової школи, яка й сьогодні визначає обличчя вітчизняної ендокринології.

Вагомий внесок у дослідження ендокринної патології зробив академік М. Д. Тронько, який зосередив свою роботу на проблемах пострадіаційних уражень щитоподібної залози, створенні національних реєстрів і розвитку епідеміології тиреоїдних хвороб після Чорнобильської катастрофи. Л. Г. Тронько продовжила цей напрям на молекулярному рівні, досліджуючи механізми тиреоїдного канцерогенезу.

Вагомими є й досягнення академіка О. Г. Резнікова, відомого у світі завдяки концепції гормон-нейромедиаторного імпринтингу мозку та дослідженням впливу стресу на репродуктивну систему. Значний внесок у розвиток ендокринної хірургії зробив О. О. Єфімов, який розробив сучасні малоінвазивні методи лікування патології щитоподібної та прищитоподібних

залоз.

Список видатних українських вчених і лікарів-ендокринологів настільки великий, що згадати хоча б невелику частину з них не дозволяє об'єм роботи. Тому у розділі наведено лише частину науковців, які зробили внесок у розвиток ендокринології.

Серед академічних центрів, що сприяли формуванню експериментальної бази ендокринології, важливе місце займає Науково-навчальний центр «Інститут біології та медицини» (раніше він називався біологічним факультетом і включав Інститут фізіології імені академіка Петра Богача) Київського національного університету імені Тараса Шевченка (не можемо не згадати, оскільки автори самі є вихідцями з цього наукового закладу). Тут досліджували механізми нейроендокринної регуляції гомеостазу та адаптаційні реакції організму, що стали основою подальших відкриттів у вітчизняній фізіології та ендокринології. Серед видатних вчених, які займалися проблемами гуморальної регуляції функцій організму людини і тварин в цьому Інституті, слід згадати докторів біологічних наук, професорів цитологів, гістологів та біологів індивідуального розвитку Новикова Б.Г., Гордієнка В.М., Держинського М.Е., фізіологів Косенка А.Ф., Масюка А.І., Ляценка П.С., Рибальченка В.К., Берегову Т.В., Цибенка В.О., Янчука П.І., Макарчука М.Ю., Весельського С.П., біохіміків Кучеренка М.Є., Курського М.Д., Цудзевича Б.О., Остапченко Л.І. І це тільки професори (і то не всі), але велика кількість наукових співробітників, викладачів профільних кафедр в університеті (в т.ч. і один з авторів цієї роботи), аспірантів, інженерів присвятили своє життя в науці вивченню ендокринологічних питань. В кожному обласному центрі нашої країни є наукові та клінічні ендокринологічні центри, які займаються не тільки вивченням фундаментальних наукових проблем, але й розробляють й успішно застосовують методи діагностики, лікування і корекції ендокринопатій.

Контрольні питання для самоперевірки

1. Які уявлення про регуляцію функцій організму панували до середини XIX ст.?
2. У чому полягає гуморальна теорія Гіппократа?
3. Яку роль відіграв Теофіль Бордю в становленні ендокринології?
4. Які дослідни Арнольда Бертольда стали початком експериментальної ендокринології?
5. Яке значення мала діяльність Клода Бернара для розвитку науки про внутрішню секрецію?
6. Хто вперше ввів у науковий обіг термін «гормон» і коли?
7. За яке дослідження Еміль Теодор Кохер отримав Нобелівську

премію?

8. Які науковці відкрили інсулін і коли це сталося?

9. Який внесок у розвиток ендокринології зробили українські вчені?

10. Яке значення мали відкриття методів радіоімунаналізу та імуноферментного аналізу для сучасної ендокринології?

РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ ГОРМОНІВ

Ендокринна система менш за будь-яку іншу фізіологічну систему відповідає поняттю системи взагалі...

О.О. Богомолець

2.1 Типи гуморальних впливів

Ендокринологія – наука, яка вивчає розвиток, будову і функції залоз внутрішньої секреції і клітин-продуцентів біологічно активних речовин. Крім того, вона досліджує біосинтез, механізми дії, хімічну природу гормонів, їх секрецію в нормі та патології.

Є декілька основних типів дії гормонів (рис. 2.1):

1. *Гормональна (власне ендокринна) дія*: гормон виділяється з клітини-продуцента, потрапляє в кровоносне русло і з током крові переміщується до клітини-мішені, яка вміщує специфічні до цього гормону рецептори. Тобто гормони діють на відстані від місця їх продукції (дистантно).

2. *Паракринна дія* – гормон з клітини-продуцента потрапляє в міжклітинну рідину і діє на розташовані навколо таргетні клітини.

3. *Ізокринна дія* є варіацією паракринної, але в цьому випадку клітина-продуцент і клітина-мішень знаходяться в тісному контакті.

4. *Нейроендокринна дія* – це коли гормон першочергово є медіатором нервової клітини.

5. *Аутокринна дія*: клітина-продуцент є одночасно клітиною-мішенню.

Це загальноприйнята класифікація, але є багато варіантів її. Філогенетично найдавніший спосіб хімічної регуляції клітинної реактивності – аутокринний. Він може бути внутрішнім – одноклітинний організм синтезує речовини, які регулюють його активність не виходячи за межі клітини. Зовнішній аутокринний спосіб хімічної регуляції діяльності клітини проявляється коли клітина-продуцент все ж таки виділяє регулятор, а він зовні впливає на цю ж клітину. Прикладом аутокринних впливів є дія цитокінів (інтерлейкіну-2) при імунних коопераціях клітин. Коли біорегулятор виділяється в навколишній простір, в рідке середовище існування чи ґрунт мова йде про панокринну сигналізацію. Наприклад, плісняві гриби та водорості виділяють назовні антибіотики, чим подавляють ріст бактерій. У людини під класифікацію панокринного регулятора підпадає тваринний антибіотик лізоцим, який присутній практично у всіх секретах організму. Юкстакринна дія зумовлена тим, що ліпофільний біорегулятор залишається в мембрані клітини-продуцента і активується безпосереднім контактом з клітиною-мішенню. Наступним еволюційним кроком в

організації гуморальної регуляції діяльності багатоклітинних організмів стало виникнення паракринної дії біорегуляторів, коли вони впливають на клітини-мішені через міжклітинну рідину чи щільні контакти (нексуси).

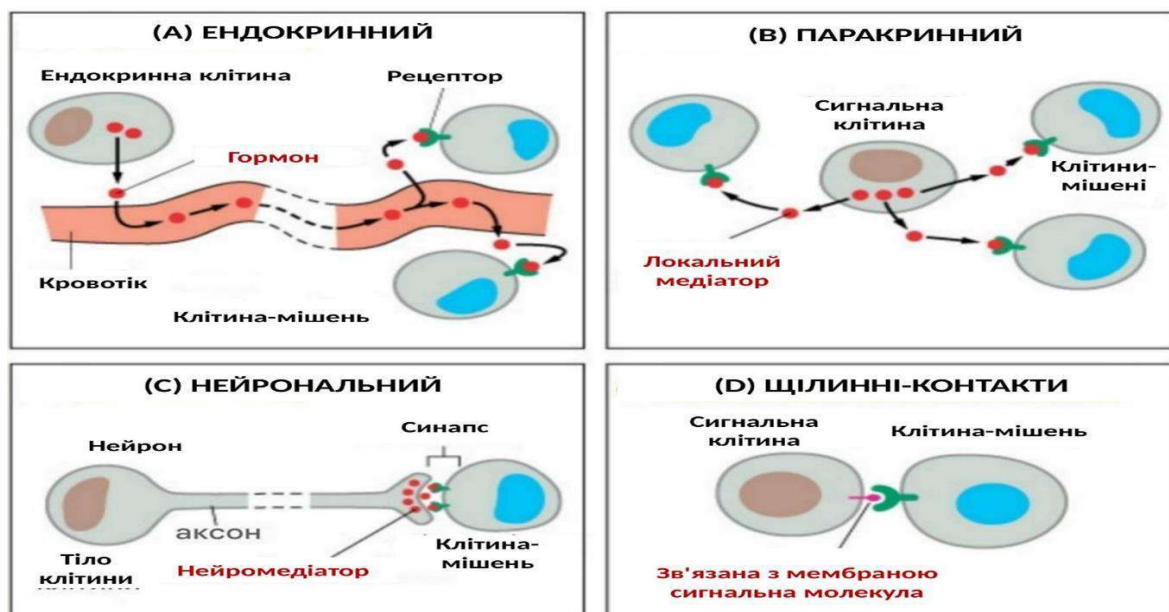


Рис.2.1. Основні типи дії гормонів
Зв: Alberts B. et al. *Essential Cell Biology*, 2004

Таке, наприклад, спостерігається в ендокринній частині підшлункової залози (острівцях Лангерганса). Інсулін і соматостатин паракринно інгібують секрецію глюкагону і проліферацію α -клітин. Деякі паракринні регуляторні клітини-продуценти можуть утворювати відростки, які утворюють примітивні синапсоподібні структури на клітинах-мішенях, які розташовані на відстані від джерела гормону. Це – спеціалізована паракринна секреція. Вона спостерігається в роботі деяких апудоцитів (клітин дифузної ендокринної системи). Подальший розвиток цього типу сигналізації призвів до подовження відростків клітин-продуцентів, утворенню дендритів і аксонів. Сформувався нейромедіаторний (нервовий) тип сигналізації, при якому речовина діє в основному в межах синаптичної щілини. У тварин, які мають циркуляцію рідин внутрішнього середовища, з'являється власне ендокринна регуляція, за якої гуморальний сигнал виділяється в кров чи гемолімфу і безпроводниково діє на відстані від місця продукції. Є ще комбінований нейроендокринний спосіб, який використовується, наприклад, для секреції вазопресину і окситоцину клітинами гіпоталамусу. Ці речовини, будучи нейромедіаторами, виділяються в кров після аксонального транспорту через аксовазальні синапси в нейрогіпофізі. Не можна сказати який тип регуляції важливіший – нервовий чи гуморальний. Та й не треба. Немає жодних органу чи системи органів, які б регулювалися окремо нервово чи гуморально. Нервова система молодша, швидша і локальніша. Ендокринна регуляція – старша, повільніша, має генералізований характер, причому гормони діють в дуже малих концентраціях (мкл/л, нл/л). І треба зазначити,

що у 99,9% випадків нервовий сигнал передається за допомогою вивільнення гуморального агента (нейромедіатора). Є єдина нейро-гуморальна регуляція функцій організму людини. У вищих тварин регуляторну функцію виконує ще й імунна система. Діяльність трьох інтегральних систем тісно взаємопов'язана. Так, імунна система за допомогою цитокінів і специфічних аутоантитіл може спрямовано регулювати функції нервової і ендокринної систем, і, навпаки – частини імунної системи регулюються гормонами і нейромедіаторами.

У сучасній фізіології підкреслюється, що гуморальна регуляція не обмежується класичними гормональними та метаболітними сигналами. Все більшого значення набувають інтегративні механізми, що поєднують ендокринну, імунну та нервову системи в єдину регуляторну мережу. Так, цитокіни та інші медіатори імунної відповіді здатні виконувати роль гуморальних факторів, модулюючи секрецію гормонів гіпоталамо-гіпофізарної системи, а гормони у свою чергу регулюють активність імунних клітин. Така взаємодія отримала назву нейроімунноендокринної регуляції, і сьогодні її розглядають як необхідну умову адаптації організму до стресу, інфекцій чи запальних процесів.

Окремої уваги заслуговує гуморальний вплив метаболітів мікробіоти кишечника. Продукти її життєдіяльності — коротколанцюгові жирні кислоти, індоли, аміни — здатні надходити в кров і впливати на функціонування ендокринних органів, зокрема підшлункової залози та наднирників. Таким чином, мікробіота формує додатковий рівень гуморальної регуляції, який поєднує стан травної системи з метаболічним і гормональним гомеостазом організму.

До гуморальних факторів нового покоління відносять також газотрансмітери — біологічно активні гази (оксид азоту, сірководень, монооксид вуглецю), які здатні дифундувати крізь мембрани й регулювати тонус судин, секрецію гормонів та метаболізм у клітинах-мішенях. Їхня дія є швидкою і поширюється на великі ділянки тканини, що зближує їх із класичними медіаторами, але у ширшому гуморальному контексті.

Важливу роль у сучасному розумінні гуморальних впливів відіграють молекули-носії інформації поза класичною схемою гормонів. Це, зокрема, мікроРНК та інші позаклітинні нуклеїнові кислоти, які вільно циркулюють у плазмі крові, транспортуються екзосомами й беруть участь у регуляції експресії генів у віддалених клітинах. Такі сигнальні механізми суттєво розширюють уявлення про гуморальну регуляцію, перетворюючи її на багаторівневу систему міжклітинної комунікації.

Таким чином, сучасні уявлення про гуморальні впливи значно виходять за межі класичної ендокринології, охоплюючи широкий спектр біологічно активних речовин і процесів. Вони забезпечують організму гнучкі адаптаційні можливості, а також дозволяють пояснити взаємозв'язки між ендокринними, імунними та метаболічними порушеннями, що мають

особливе значення для розуміння патогенезу стресу, запальних і хронічних захворювань.

2.2 Функції гормонів

Гормони – це органічні сигнальні молекули безпровідникової системної дії. Вони розпізнаються специфічними рецепторними структурами і впливають на експресію генів та активність ферментів в клітинах-мішенях на відстані від місця своєї продукції.

Функції гормонів різноманітні. Але найголовніші з них:

1. забезпечення росту, фізичного, статевого та інтелектуального розвитку;
2. забезпечення адаптації організму в різних умовах;
3. підтримання гомеостазу;
5. забезпечення емоцій, вплив на поведінку.

Функції конкретних гормонів будуть розглянуті в відповідних розділах.

КЛАСИФІКАЦІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Всі біологічно активні речовини можуть бути розподілені на три групи:

1. **гормони** – регулятори, які утворюються ендокринними клітинами і потрапляють до клітин-мішеней через кров;
2. **нейромедіатори** – сполуки, які передають сигнал в синапсі від пресинаптичного закінчення до постсинаптичної мембрани;
3. **гістогормони** – регулятори, які виділяються неендокринними клітинами в міжклітинний простір і, відповідно, проявляють місцеву дію.

Одна й та ж речовина може належати до трьох груп. Гістамін є одночасно гормоном деяких поодиноких ендокринних клітин, нейромедіатором в деяких відділах головного мозку та гістогормоном, який виділяється тучними клітинами (тканинними базофілами) при запальних реакціях. Крім того, деякі речовини (простагландини, NO) можуть виконувати роль як внутрішньоклітинних вторинних посередників, так і гістогормонів.

Треба зазначити, що метаболіти і субстрати можуть виступати в ролі біологічно активних речовин. Наприклад, молекули АДФ, H^+ -іони, CO_2 можуть паракринно впливати на прекапілярні сфінктери, викликати розширення капілярів, чим сприяти виведення цих же речовин кров'ю. Велика концентрація іонів в крові активує центр спраги в гіпоталамусі, мала - стимулює діурез. Мала кількість глюкози (за деякими даними вільних жирних кислот, амінокислот, деяких продуктів проміжного обміну) в крові збуджує гіпоталамічний центр голоду чим активує харчоздобувну поведінку, великі концентрації - активують центр насичення, котрий пригальмовує центр голоду і відповідну поведінку. Але зосередимося на «класичних» біологічно активних речовинах, їх структурі, метаболізмі, механізмах дії

тощо.

За хімічною структурою гормони можна поділити на декілька основних класів:

1. пептидно-білкові регулятори (табл. 2.1):
 - 1.1. складні протеїди (глікопротеїди) – тиреотропний (ТТГ), фолікулостимулюючий (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ) гормони
пептидні гормони (білки, протеїни, складаються з 30-200 амінокислотних залишків) – адренкортикотропний (АКТГ, 39 амінокислот), соматотропний (СТГ, 191 амінокислот), пролактин (198 амінокислот) тощо;
 - 1.3. олігопептиди (малі пептиди, складаються з невеликої кількості амінокислотних залишків, ліберини, статини, гормони шлунково-кишкового тракту) – соматостатин (14 амінокислот), гонадоліберин (10 амінокислот), окситоцин (9 амінокислот) тощо;
2. Гормони – похідні амінокислот (табл. 2.2):
 - 2.1. Адреналін, норадреналін, дофамін, тиреоїдні гормони (трийодтиронін, тетрайодтиронін – йодовмісні, окрема категорія) є похідними амінокислоти тирозину
 - 2.2. Серотонін – похідна триптофану
 - 2.3. Гістамін – похідна гістидину
3. Стероїдні гормони є похідними холестерину – мінералокортикоїди (альдостерон), глюкокортикоїди (кортикостерон, кортизол), статеві гормони (естрадіол, естрон, естрол, прогестини, тестостерон), стероїди вітаміну D (табл. 2.3);
4. Похідні арахідонової кислоти – простагландини, простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни.

Щодо поділу регуляторів першої (білково-пептидної) групи на великі і малі пептиди - то він досить умовний. Те ж стосується і похідних амінокислот. По суті – вони ті ж білки з усіма притаманними їм ознаками – наявність аміно- та карбоксильної групи, амфотерність. Тільки маленькі. Є ненабагато більші за розмірами пептиди – тиреоліберин (3 амінокислоти), енкефаліни (5 амінокислот) тощо. Окремою групою є йодтироніни, про що буде зазначено нижче.

Також гормони можна поділити на дві нерівні групи:

1. Полярні, чи гідрофільні гормони – білки, пептиди, похідні амінокислот (крім йодтиронінів) – не здатні проникати через плазматичну мембрану, повинен існувати спеціальний механізм для сприйняття сигналу і передачі його в середину клітини-мішені;
2. Неполарні, чи гідрофобні гормони – стероїди, похідні поліненасичених жирних кислот, тиреоїдні гормони – проходять крізь мембрани клітини, взаємодіють з рецепторними білками цитоплазматичної чи ядерної локалізації, викликають активацію певних областей тих чи інших

хромосом та, відповідно, зумовлюють активацію біосинтезу білків.

Таблиця 2.1

Гормони пептидної природи

№	Назва гормону	Хімічна природа	Місце синтезу
1	Кортиколіберин	пептид, 41 а. з.	гіпоталамус
2	Тироліберин	пептид, 3 а. з.	гіпоталамус
3	Соматоліберин	пептид, 44 а. з.	гіпоталамус
4	Соматостатин	пептид, 14 а. з.	гіпоталамус, δ -клітини підшлункової залози
5	Гонадоліберин	пептид, 10 а. з.	гіпоталамус
6	Меланоліберин	пептид, 6 а. з.	гіпоталамус
7	Меланостатин	пептид	гіпоталамус
8	Пролактоліберин	пептид	гіпоталамус
9	Пролактостатин	пептид	гіпоталамус
10	Вазопресин, АДГ	пептид, 9 а. з.	гіпоталамус
11	Окситоцин	пептид, 9 а. з.	гіпоталамус
12	Соматотропний гормон, СТГ	білок, 191 а. з.	аденогіпофіз
13	Пролактин	білок, 197 а. з.	аденогіпофіз
14	Адренокортикотропний гормон, АКТГ	пептид, 39 а. з.	аденогіпофіз
15	Тиреотропний гормон, ТТГ	глікопротеїн, 208 а. з.	аденогіпофіз
16	Фолікулостимулюючий гормон, ФСГ	глікопротеїн, 216 а. з.	аденогіпофіз
17	Лютеїнізуючий гормон, ЛГ	глікопротеїн, 217 а. з.	аденогіпофіз
18	Меланоцитостимулюючі гормони, α -МСГ, β -МСГ	пептиди	проміжна частка гіпофіза
19	Хоріонічний гонадотропін	глікопротеїн, 231 а. з.	плацента
20	Ліпотропні гормони	пептиди	аденогіпофіз
21	Інсулін	пептид, 51 а. з.	β -клітини підшлункової залози
22	Глюкагон	пептид, 29 а. з.	α -клітини підшлункової залози
23	Паратгормон, ПТГ	білок, 84 а. з.	паращитоподібна залоза
24	Кальцитонін	пептид, 34 а. з.	С-клітини щитоподібної залози

Примітка: а. з. – амінокислотний залишок.

Таблиця 2.2

Гормони – похідні амінокислот

№	Назва гормону	Хімічна природа	Місце синтезу
1	Тироксин, Т ₄	похідне тирозину, містить 4 атоми йоду	щитоподібна залоза
2	Трийодтиронін, Т ₃	похідне тирозину, містить 3 атоми йоду	щитоподібна залоза
4	Адреналін	похідне тирозину	мозковий шар надниркових залоз
5	Норадреналін	похідне тирозину	мозковий шар надниркових залоз
6	Мелатонін	похідне триптофану	епіфіз

Примітка: а. з. – амінокислотний залишок.

Таблиця 2.3

Стероїдні гормони

№	Назва гормону	Хімічна природа	Місце синтезу
1	Глюкокортикоїди – кортизол, кортизон, кортикостерон	C ₂₁ -стероїди	кірковий шар надниркових залоз
2	Мінералокортикоїди – альдостерон	C ₂₁ -стероїди	кірковий шар надниркових залоз
3	Андрогени – тестостерон, дигідротестостерон	C ₁₉ -стероїди	сім'яники, кірковий шар надниркових залоз
4	Естрогени – естрадіол, естрон, естріол	C ₁₈ -стероїди	яєчники, плацента
5	Прогестени – прогестерон	C ₂₁ -стероїди	жовте тіло, плацента

Функціонально-ієрархічна класифікація гормонів. Їх поділяють на три групи:

1. **Ефекторні** – гормони, що безпосередньо впливають на організм;
2. **Тропні** – гормони, основною функцією яких є регуляція синтезу і виділення ефекторних гормонів, продукуються аденогіпофізом;
3. **Рилізінг-фактори** – гормони, що регулюють синтез і виділення гормонів аденогіпофізу, переважно тропних, продукуються нервовими клітинами гіпоталамусу.

Гормони здатні регулювати роботу нашого організму впродовж короткочасного і довготривалого терміну. Тому їх можна поділити на регулятори:

1. Високої швидкості – здатні приєднуватися до клітин щоб збудити їх чи заспокоїти (адреналін)
2. Середньої швидкості – здатні опосередковано активувати всередині клітини частини ДНК, детермінуючи синтез структурних чи регуляторних білків (стероїди, йодтироніни)
3. Малої швидкості: це з галузі епігенетики – гормони викликають спадкові зміни, які впливають не на сам по собі код ДНК, а на саме які частини спадкової інформації проявляється в будові та функціонуванні тканини.

За характером біологічної дії розрізняють:

1. **Істинні, або «справжні» гормони** – це біологічно активні сполуки, що виконують роль сигналів в комунікації віддалених органів і тканин;

- синтезуються спеціалізованими клітинами в ендокринних залозах;
- секретуються безпосередньо в кров, лімфу, чи спинномозкову рідину;
- здійснюють свою дію на віддалені органи–мішені, тобто мають дистантну дію;
- при порушенні їх синтезу чи транспорту виникають характерні види патології;

До них належать:

- а) гормони гіпоталамуса, гіпофіза, епіфіза;
- б) гормони щитоподібної залози;
- в) гормони паращитоподібної залози;
- г) гормони коркової частини наднирників;
- д) гормони мозкової речовини наднирників;
- е) гормони островкового апарату підшлункової залози;
- є) гормони чоловічих та жіночих статевих залоз.

2. **Гормоноподібні речовини** (гормоноїди, парагормони, тканинні гормони, гістогормони, гормони місцевої дії) - виконують роль сигналів міжклітинної комунікації між близько розташованими клітинами, тканинами, органами;

- мають нейроендокринне або неендокринне походження;
- синтезуються спеціалізованими клітинами печінки, нирок, міокарду, сполучної тканини, слизової шлунково–кишкового тракту, лімфатичної системи, тощо;
- виділяються не в кров, а в міжклітинну рідину (деякі з них діють в мембранозв'язаному стані на поверхні ефektorної клітини);
- діють на клітини-мішені на місці свого утворення, тобто характеризуються місцевою (ізокринною) дією.

В психофізіології гормони поділяють на ті, які організовують, індукують, модулюють та забезпечують функцію. Взагалі їх можна поділити на регулятори та модулятори. Регулятори – це ті, які, умовно кажучи, включають чи виключають функцію. Наприклад, гормони щитоподібної залози перетворюють неотенію аксолотля на дорослу амфібію *Ambystoma mexicanum*, а дітей в ранньому віці роблять з нормально розвинутою центральною нервовою системою та психічно здоровими. Співвідношення статевих гормонів визначає стать людини. Модулятори – це такі гормони, які посилюють чи послаблюють функцію. Наприклад, адреналін дозозалежно викликає позитивні іно-, хроно-, батмо-, дромотропні ефекти на міокард, але саме викликає його скорочення (регулює) сино-атріальний вузол провідної системи серця. Звичайно, цей функціональний поділ гормонів не є універсальним. Лібідо чоловіків не залежить від рівня тестостерону в організмі, але воно повністю відсутнє без його мінімальних кількостей в крові.

2.3 Ендокринні залози

Ендокринні залози (лат. *endo* – всередину, *crino* – виділяю), чи залози внутрішньої секреції – це залози, які не мають вивідних протоків, і свій секрет виділяють безпосередньо в судинну систему на противагу залозам зовнішньої секреції, секрет чи екскрет яких виділяється на поверхню шкіри (потові, сальні залози) чи слизових оболонок (слинні залози, печінка). Хоча, як було вже зазначено, практично кожний орган організму людини має інкреторну активність. Попри відмінності за формою, розмірами та локалізацією окремих ендокринних залоз, останні мають деякі спільні анатомо-фізіологічні особливості. Перш за все вони позбавлені вивідних протоків. Так як виведення секрету відбувається безпосередньо в систему кровообігу, то залози внутрішньої секреції мають широко розвинену сітку кровоносних судин. Ці кровоносні судини пронизують залозу в різних напрямках і відіграють роль, яка є аналогічною протокам залоз зовнішньої секреції. Навколо судин розташовуються залозисті клітини, які вивільнюють свій секрет в кров.

Ембріологічно ендокринні залози мають різне походження. В цьому відношенні можуть розрізнятися навіть окремі частини і одній залозі, наприклад коркова і мозкова речовини наднирників. Із ектодерми розвиваються гіпофіз, епіфіз, мозковий шар наднирників і хромафінні органи. Із ентодерми розвиваються щитоподібна, прищитоподібна залози, тимус та інсулярний апарат підшлункової залози. Мезодермальне походження мають кіркова речовина наднирників та ендокринні частини статевих залоз.

Тому за місцем розвитку ендокринні залози можна розділити на 5 груп:

1. Ентодермальні залози, котрі походять із глотки та зябрових карманів зародка, - бранхіогенна група (щитоподібна, парашитоподібні та виличкова залози);

2. Ентодермальні залози кишкової трубки (острівці Лангерганса в підшлунковій залозі);

3. Мезодермальні залози (кірковий шар наднирників (інтерренальна система) і статеві залози);

4. Ектодермальні залози, які є похідними проміжного мозку, - невrogenна група (епіфіз, гіпофіз (саме нейрогіпофіз) та, чого ж там, власне гіпоталамус);

5. Ектодермальні залози, які походять з елементів симпатичної частини автономної нервової системи (мозкова речовина наднирників та хромафінні тільця).

Ця класифікація стосується класичних залоз внутрішньої секреції, до яких можна доторкнутися і відпрепарувати. По мірі викладання матеріалу особливості локалізації, будови, функцій і патологій окремих залоз будуть описані детальніше.

Крім того, всі гормонпродукуючі структури поділяють на 4 типи:

1. Центральні ендокринні органи – гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз;

2. Периферичні ендокринні залози – щитоподібна, парашитоподібні, наднирники (які вміщують, по суті, дві залози – в вигляді кіркового та мозкового шарів);

3. Органи, які об'єднують ендокринні і неендокринні функції – підшлункова залоза, нирки, тимус, гонади, плацента, серце, слинні залози тощо;

4. Поодинокі гормонпродукуючі клітини (дифузна ендокринна система) – ендокринні клітини в різних відділах нервової, травної і дихальної систем (рис. 2.2).

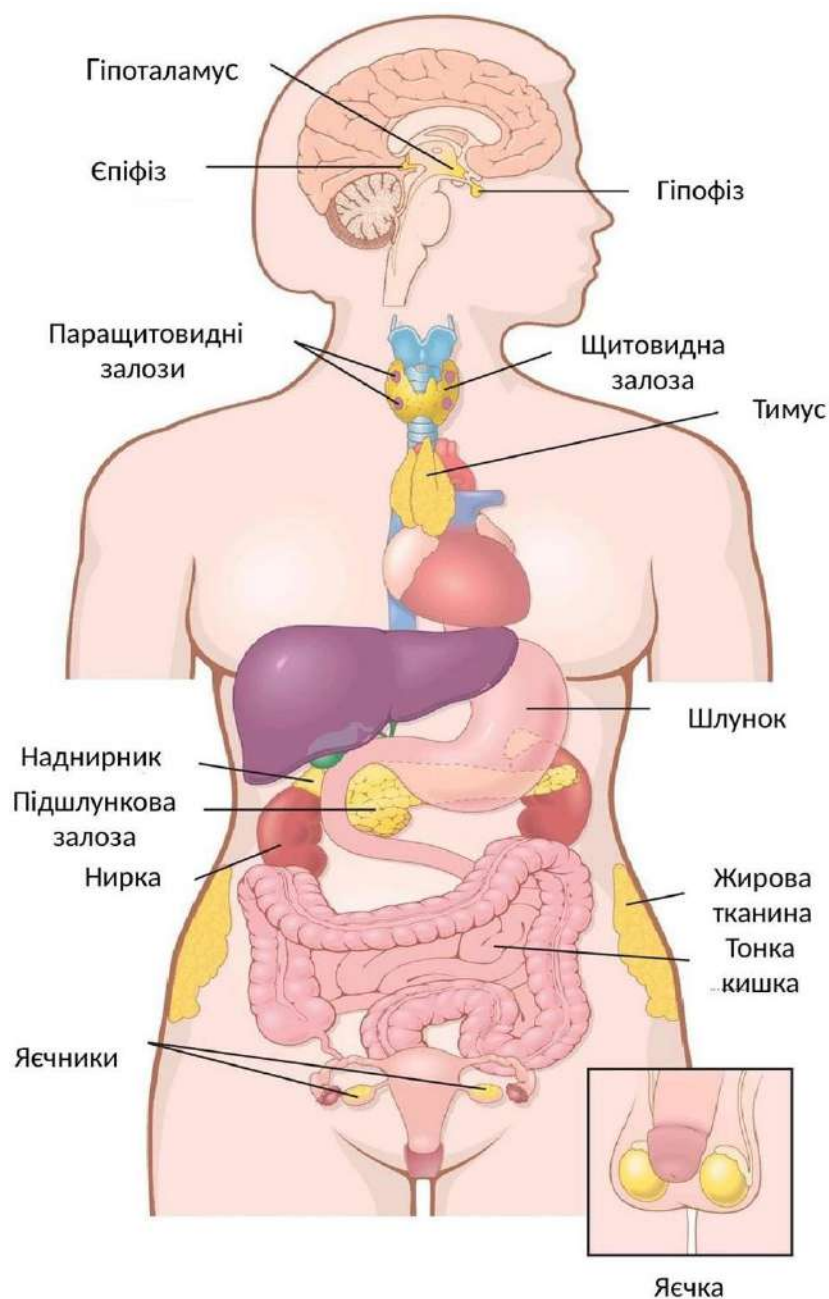


Рис. 2.2. Анатомічне розташування основних ендокринних залоз та тканин в організмі

За: Guyton, A. C., Hall, J. E., 2012

Аналізуючи різноманіття ефектів біологічно активних речовин можна зробити висновок, що будь-яка діяльність більшості «робочих» клітин організму (залозистих, м'язових, нервових тощо) постійно регулюється великою кількістю хімічних речовин, тобто гормонами. Ці речовини діють відповідно із єдиною еволюційною програмою, яка забезпечує найкраще пристосування організму до мінливих зовнішніх і внутрішніх умов. Постає питання про специфічну відповідність гормонпродукуючих клітин і їх продуктів. Певний час в ендокринології панував принцип «одна клітина –

один гормон» (щось на кшталт принципу Дейла в нейробіології). Мається на увазі, що для вироблення певного гормону повинна існувати своя особлива популяція ендокринних клітин. Багато фактів підтверджують цей принцип.

Приклад - 5 гормонів ендокринної частини підшлункової залози (глюкагон, інсулін, соматостатин, ВІП (вазоактивний інтестинальний поліпептид) та ПІП (панкреатичний поліпептид)) є продуктами відповідно 5 видів ендокринних клітин (А-, В-, D-, D1- та PP-клітини). Але в подальшому було знайдено все більше і більше відхилень від принципу «одна клітина – один гормон». Всі нейроендокринні клітини, ряд клітин ендокринних залоз і багато поодиноких гормонпродукуючих клітин належать до так званої APUD-серії (в принципі як і ендокринні клітини підшлункової залози). Загальною властивістю цих клітин є те, що кожна з них продукує одночасно специфічний пептидний гормон і будь-який біогенний амін (катехоламін, серотонін, гістамін тощо) чи навіть декілька таких амінів. Для утворення амінів клітини поглинають і декарбоксилують відповідні попередники – як правило амінокислоти із циклічним радикалом (фенілаланін, гистидін, тирозін, триптофан). Звідси і назва системи таких клітин: Amino Precursor Uptake and Decorboxilation (поглинання і декарбоксилування попередників амінів). Відповідно, що клітини APUD-системи повинні відповідати принципу «одна клітина – один специфічний гормон». Аміни ж відіграють допоміжну роль – забезпечують виділення основного гормону і потрапляння його в кровоносне русло. Але і нове формулювання не завжди адекватне. В аденогіпофізі фолікулостимулюючий та лютеїнізуючий гормони утворюються в одних і тих же клітинах. Інший приклад – в аденогіпофізі продукується проопіомеланокортин, який потім в тому ж аденогіпофізі і проміжній долі гіпофізу розщеплюється на ряд окремих гормонів (адренотропний, α - і β -меланостимулюючі гормони, β - та γ -ліпотропіни, ендорфіни, енкефаліни, кортикотропінподібний проміжний поліпептид). В даному випадку джерелом всіх цих гормонів є один вид клітин – продуцентів проопіомеланокортину. Отже принцип «одна клітина – один гормон» не є абсолютним, він має багато виключень.

Є ще так звана пермісивна дія гормонів, яку описав в 1924 році учень О.О. Богомольця Л.Р. Перельман. В його дослідженнях попередня кастрація у котів і самців-собак знімала судомний синдром, який викликається видаленням паращитовидних залоз, хоча рівень кальцію в крові таких тварин був очікувано низьким. Ефект одного біорегулятора може змінюватися під дією іншого на пострецепторному чи на ефекторному рівнях, впливом одних гормонів на експресію генів рецепторів інших. Порушення пермісивної дії гормонів може призводити до патологічних станів. Наприклад, глюкокортикоїди контролюють експресію катехоламінових рецепторів і пермісивно впливають на концентрацію вторинного месенджера ц-АМФ в клітинах, полегшуючи дію катехоламінів на пострецепторному рівні. Тому в умовах гіпокортицизму адреналін не проявляє потрібну глікогенлітичну дію,

і хвороба Аддісона протікає з тенденцією до гіпоглікемії. І навпаки, гіперкортицизм посилює гіпертензивну дію катехоламінів, що має значення в патогенезі підвищення кров'яного тиску при стресі. Приклад з глюкокортикоїдами і рецепторами до катехоламінів демонструє ще один вид впливу гормонів - сенситивізуючий. Такий механізм дозволяє гормонам діяти синергічно, коли один регулятор начебто «готує» рецепторний апарат клітини до сприйняття впливу іншого. Пермісивність означає, що в загальній ендокринній відповіді крім сумації, синергізму чи антагонізму, може бути місце явищу, коли гормон діє не просто в якості комплементарного рецептору тригера, але може створювати контекст для інтерпретації інших сигналів. Якщо робота нервового регулятора дискретна і бінарна, то хімічний сигнал ендокринної системи оперує більш багатозначними символами, ніж «нуль та одиниця».

Ще можна виділити алостеричну дію гормонів. Полягає вона в тому, що регулятор приєднується не до специфічного рецептора, а до так званого алостеричного центру ферменту, який не входить до активного центру і знаходиться далеко від нього в межах каталітичної молекули. Це змінює конформацію ферменту, чим сприяє активації чи інгібуванню метаболічних процесів. Наприклад, альдостерон впливає на фермент Na/K - АТФазу клітин звивистих каналців нефронів і слизової кишківника, тим самим змінюючи іонний баланс рідин організму.

Недаремно О.О. Богомолець писав, що «ендокринна система менш за будь-яку іншу фізіологічну систему відповідає поняттю системи взагалі».

2.4 Метаболізм гормонів

ПЕПТИДНІ ГОРМОНИ синтезуються за схемою препогормон – прогормон – активний гормон. Спочатку утворюється гетерогенна ядерна РНК, яка вміщує транскрипти екзонів та інтронів, потім при сплайсингу інтроніві копії видаляються, із екзонових ж формуються м-РНК препогормону з поліаденіловим хвостом, довжина якого визначає термін її життя в клітині. Далі у внутрішньому просторі гранулярного ендоплазматичного ретикулуму секреторної клітини на основі м-РНК шляхом трансляції синтезується препогормон. В подальшому від нього протеолітично відщеплюється так званий сигнальний поліпептид із 20-25 амінокислотних залишків (розрив відбувається як правило між аргініновими чи аргініновим та лізиновим залишками). Утворюється прогормон (наприклад, при синтезі інсуліну, тиреокальцитоніну), а іноді - одразу гормон (пролактин, гормон росту). Прогормон відділяється від ретикулуму в вигляді везикул чи гранул, переміщується в комплекс Гольджі, де шляхом наступного протеолізу утворюється активний гормон (рис. 2.3).

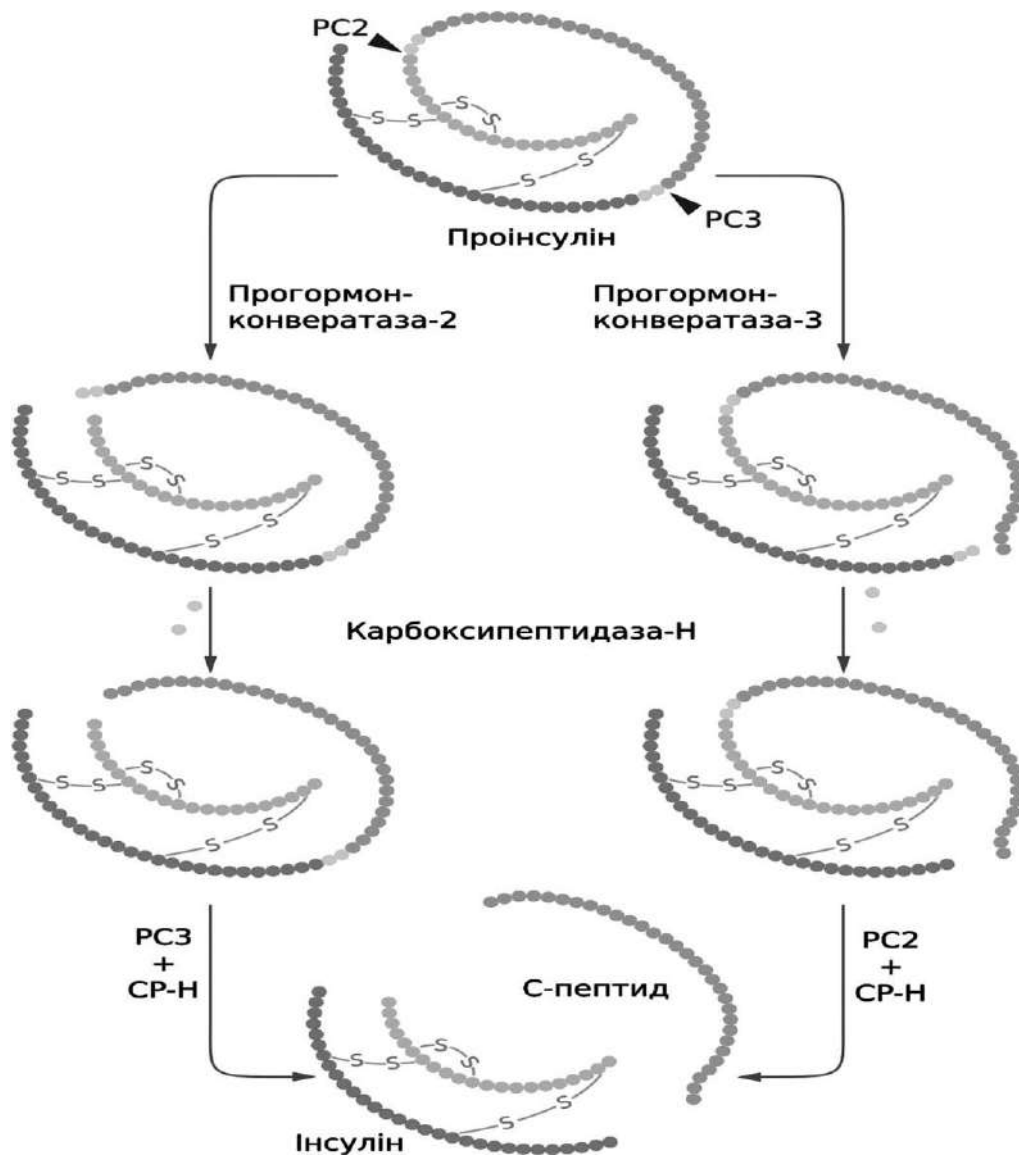


Рис. 2.3. Схематичне зображення синтезу молекули інсуліну людини

За: URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Proinsulin_to_insulin.svg

Буває, що прогормон секретується як такий, а протеоліз з утворенням готового активного гормону відбувається вже на периферії. Приклад – процесинг гіпофізарного проопіомеланокортину в наднирниках з утворенням АКТГ при стресі. Деякі пептидні гормони (тиреотропний, гонадотропіни) можуть перед секрецією гліколізуватися в апараті Гольджі, що подовжує тривалість їх життя в крові. Білкові гормони можуть кодуватися одним геном (інсулін) чи двома генами (хоріонічний гонадотропін). Іноді один гормон в різних органах утворюється із різних попередників, котрі закодовані різними

генами (соматостатин в ЦНС та підшлунковій залозі). Після транскрипції певних генів можливий альтернативний сплайсинг ядерної РНК з утворенням різних м-РНК та, відповідно, різних біологічно активних речовин. Приклад – на основі спільного транскрипту препрокальцитоніну С-клітини щитоподібної залози формують кальцитонін, а в ЦНС – пов'язаний з геном кальцитоніну пептид. Раніше існувало припущення, що синтез рилізінг-факторів гіпоталамусу (ліберинів) може йти в цитозолі нейросекреторних клітин нерибосомальним шляхом за участю цілого набору АТФ-залежних цитоплазматичних ліберин-синтеаз. До речі, таким шляхом відбувається синтез антибіотичних пептидів у мікроорганізмів, що в черговий раз підтверджує монофілетичність походження всього живого. Але на сьогодні панує уявлення, що синтез навіть невеликих пептидів-ліберинів і статинів гіпоталамусу відбувається на гранулярній ендоплазматичній сітці у вигляді великих білків-попередників, що підлягають подальшому ферментативному процесингу. Наприклад, тироліберин (TRH, трипептид) утворюється із прогормону пре-про-TRH (242 амінокислоти у людини), який містить 5–6 копій TRH, розділених вставними послідовностями. Гонадоліберин (GnRH, декапептид) синтезується як фрагмент прогормону (92 амінокислоти): окрім активного GnRH утворюються сигнальний пептид і GnRH-асоційований білок (GAP). Хоча існування нерибосомального шляху біосинтезу малих пептидів ми теж б не виключали, оскільки багато функцій в організмах тварин мають тенденцію до дублювання.

Синтез молекули білкового попередника гормону стандартним шляхом триває 1-2 хвилини, транспорт прогормону ендоплазматичним ретикуломом до комплексу Гольджі займає 10-20 хвилин, а «дозрівання» везикул, які несуть гормони від апарату Гольджі до плазматичної мембрани, триває 1-2 години. Тому, в основному регуляція рівня білкових гормонів в крові відбувається на етапах секреції, а не синтезу. Білкові гормони є гідрофільними (розчинні в воді) і тому не потребують спеціальних транспортерів. Руйнуються пептидні регулятори за участю специфічних і, частіше, неспецифічних протеаз (окситоцин – окситоциназою, але «інсулінази» не знайдено) клітин-мішеней, крові, печінки, нирок тощо. Напівперіод життя білкових гормонів в крові складає 10-20 хвилин та менше.

Синтез **СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ** відбувається в клітинах-продуцентах (кора наднирників, статеві залози, шкіра) з холестерину, який потрапляє з плазми крові. Холестерин як правило знаходиться в естерифікованій формі (пов'язаний з жирними кислотами) і тому перший етап стероїдогенезу – це відщеплення жирних кислот під впливом ферменту холестеринестерази. Із ліпосом вільний холестерин переміщується в мітохондрії, де під впливом ряду ферментів (цитохром P450, десмолаза та інші) перетворюється на прегненолон. Він в подальшому на мембранах ендоплазматичного ретикулуму і в мікросомах перетворюється на останній спільний попередник стероїдних регуляторів – прогестерон. Далі стероїдогенез йде

шляхом поступового гідроксилювання до мінералокортикоїдів, глюкокортикоїдів, тестостерону та ароматизування до естрогенів. Так як шляхи стероїдогенезу потребують участі багатьох ферментів (наприклад, при синтезі естрогенів – не менше за шість) і внутрішньоклітинних посередників-стимуляторів цього процесу (ключових білків), біосинтез стероїдів залежить від багатьох генів. Стероїди частіше синтезуються в готовому вигляді (рис. 2.4).

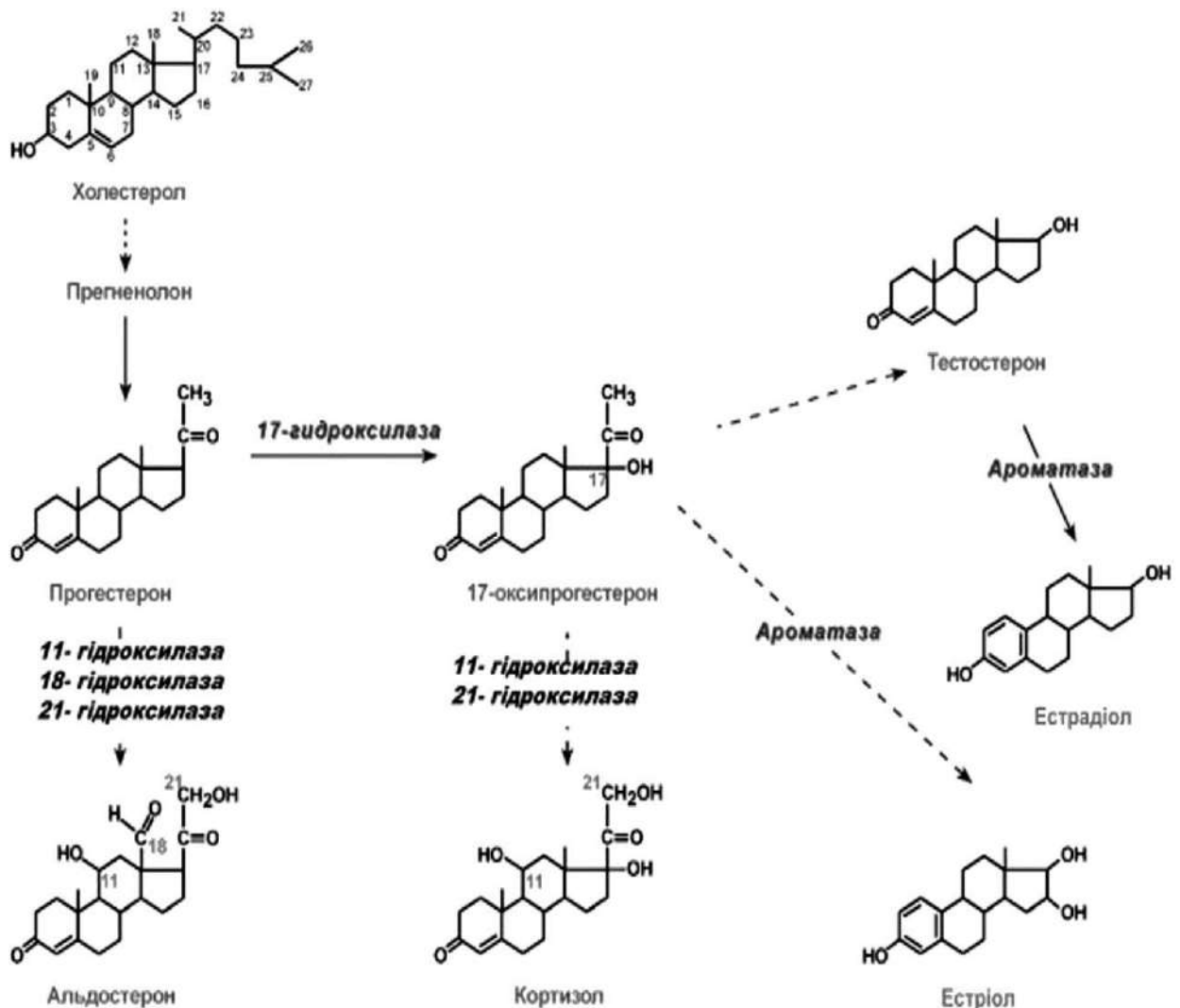


Рис. 2.4. Схема синтезу стероїдних гормонів

За: *Jeremy M. Berg, Biochemistry, 2002*

Можлива і периферична трансформація прогормону в гормон як в випадку вітаміну D: прогормон, який утворюється при ультрафіолетовому опроміненні в клітинах шкіри (чи потрапив з їжею), перетворюється в активну дигідроксиформу гормону за участю печінки, нирок, а іноді і активних макрофагів.

Період напівжиття в крові для стероїдів складає приблизно 0,5-1,5 години.

Для транспорту потрібні гідрофільні переносники – транскортин для кортикостероїдів, тестостерон-естроген-зв'язуючий глобулін.

Синтез **КАТЕХОЛАМІНІВ** відбувається в цитоплазмі та в везикулах хромафінних клітин за рахунок поступового перетворення амінокислоти тирозину в диоксифенілаланін (ДОФА; фермент – тирозингідроксилаза; найтриваліший етап), дофамін (фермент – ДОФА-декарбоксилаза), норадреналін (фермент – дофамін-β-гідроксилаза + аскорбінова кислота), адреналін (фермент фенілетаноламин-N-метилтрансфераза). Дофамін і норадреналін можуть виступати в якості нейромедіаторів, адреналін як правило секретується в позаклітинний простір (рис. 2.5).

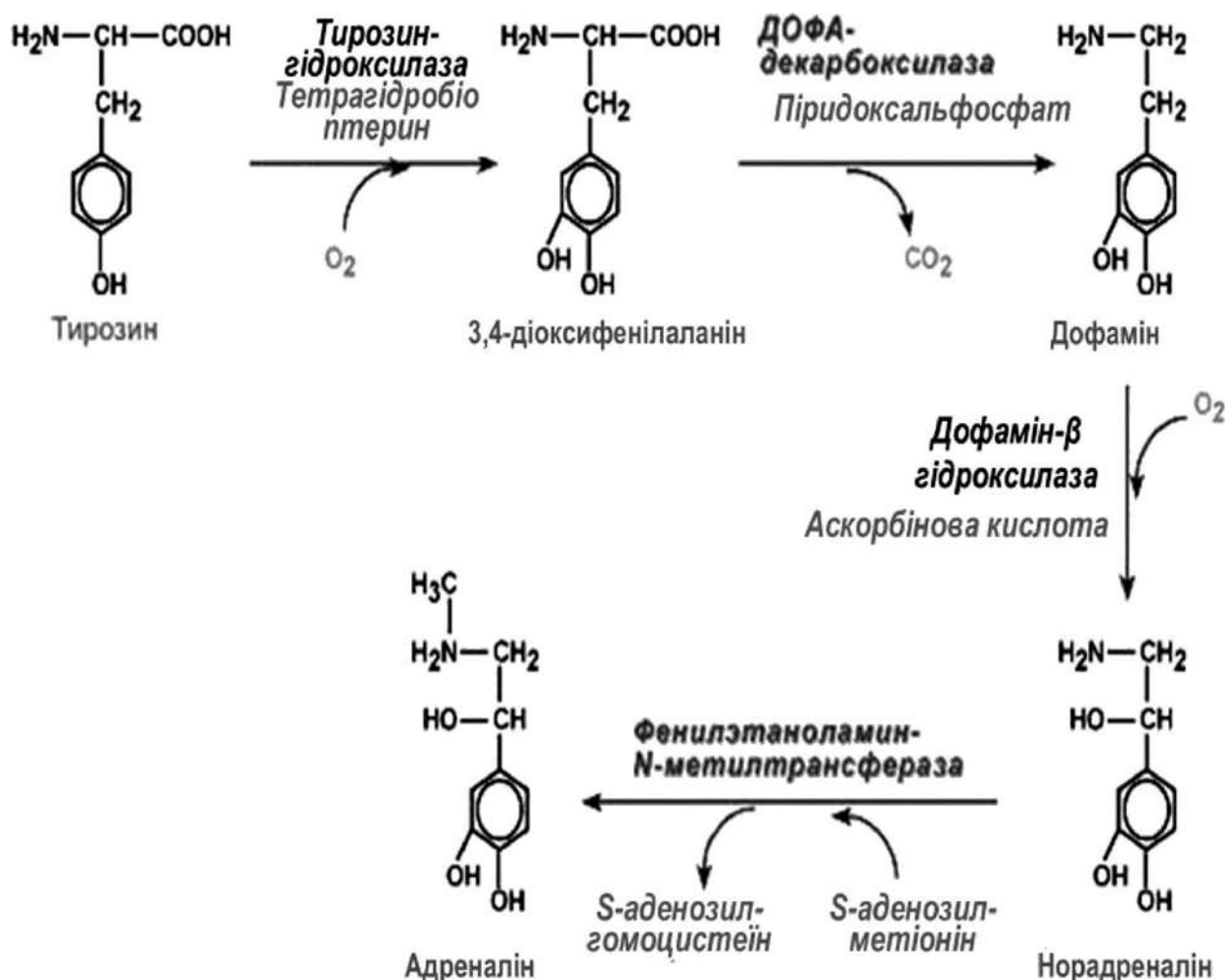


Рис. 2.5. Схема синтезу катехоламінів

За: Jeremy M. Berg, Biochemistry, 2002

Напівперіод життя катехоламінів в крові людини складає 1-3 хвилини. Катехоламіни в крові зв'язуються з білками-переносниками і лише 5-10% їх знаходиться в вільному стані. Дякуючи цьому білки-переносники виконують функцію буферу, підтримуючі на постійному рівні концентрацію гормонів в крові.

В щитоподібній залозі тирозинові залишки входять до складу особливого білка тиреоглобуліну. Тирозини (тирозинові залишки) спочатку йодуються в двох положеннях до моноїодтирозинів і дийодтирозинів. Потім вони окислюються і конденсуються між собою, в результаті чого утворюються йодтироніни – тетраїодтиронін (тироксин, Т4) та трийодтиронін (Т3). Після відщеплення від тиреоглобуліну вони секретуються в кров. Т3 є більш активним регулятором і утворюється з Т4 шляхом відщеплення йоду від зовнішнього фенольного кільця (дейодування). Фактично Т4 є прогормоном для Т3. Дейодування відбувається в клітинах-мішенях і є додатковим рівнем регуляції ефективності тиреоїдної функції.

Зберігання і секреція гормонів в кров представляють важливий етап їх метаболізму в нормі та патології. Найкраще зберігається неполярний стероїд кальциферол. Дефіцит синтезу його попередників в організмі дорослої людини дають ефект в вигляді остеопорозу тільки через кілька місяців. Тиреоглобуліни щитоподібної залози вміщують двотижневий запас йодтиронінів. В-клітини острівців Лангерганса вміщують інсуліну не більше ніж на 5 діб секреції. Інші пептидні регулятори запасуються в ще менших кількостях. Практично не запасуються стероїдні гормони виходячи з полярного характеру будови молекул. Так, наприклад, сім'яники вміщують тестостерону не більше ніж 15-17% добової потреби.

Стероїдні гормони вивільняються в кров постійно на основі концентраційного градієнту і зв'язуються із ліпопротеїдами і специфічними білками-переносниками. На відміну від них білкові гормони і похідні амінокислот поступають в кров нерівномірно. Секреція катехоламінів мозковим шаром наднирників активується симпатичною нервовою системою. Воно, в принципі, і зрозуміло, оскільки мозкова речовина наднирників і є частиною цієї ж симпатичної частини автономної нервової системи. Секреція тиреоїдних гормонів стимулюється як симпатичними впливами, так і (переважно) гуморальними сигналами – тиреотропним гормоном (ТТГ) та тиреостимулюючими імуноглобулінами. Секреція пептидних гормонів, як правило, тісно пов'язана з їх біосинтезом. Деякі гормони вивільняються в кров постійним потоком, який дещо змінюється за інтенсивністю (паратгормон, пролактин, тиреоїдні гормони). Але для більшості є характерним імпульсний режим секреції, коли гормон потрапляє в кров дискретними порціями. Інсулін поєднує пульсовий і постійний режими секреції, але багато інших – АКТГ, гормон росту (СТГ), гонадотропіни, стероїди – вивільняються тільки імпульсно. Порушення ритму секреції гормонів характерні для деяких форм патології. Особливості біоритмів метаболізму окремих гормонів будуть розглянуті в спеціальних розділах.

В даній роботі декілька разів звучала сентенція про «період напівжиття» чи «напівперіод життя» гуморальних регуляторів. Не претендуючи на оригінальність визначимо, що під цим показником в ендокринології

розуміють час, через який в крові концентрація гормону стає вдвічі меншою порівняно із такою одразу після безпосереднього введення речовини в організм піддослідної тварин (чи обстежуваної людини). Але це не означає, що, якщо період напівжиття гормону припустимо дорівнює 30 хвилин, то через годину його взагалі не буде в організмі. В своїй науковій роботі автор разом з колегами спостерігали стимулюючий ефект пептидних регуляторів на жовчосекреторну функцію печінки щурів впродовж більше 3 годин. Гормони не постійно перебувають в крові. Вони ж повинні подіяти на рецептори таргетних клітин поза циркулюючих рідин. Крім того, може мати місце «каскадний» характер дії регулятора, коли гормон А активує секрецію гормону Б, той стимулює виділення гормону В і так далі. Не виключено і залучення в цьому «каскаді» і нервових елементів автономної чи метасимпатичної відділів нервової системи. Але нічого вічного не буває. Якщо б гормони постійно знаходилися на рецепторах, це б нагадувало б ефект запалої кнопки дверного дзвінка. В електрофізіології є подібне явище катодичної депресії Веріго (зменшення збудливості нерву при тривалому постійному його подразненні). Подібними є тонічне скорочення м'язів (не завжди потрібне), дія бойових отруйних речовин нейропаралітичного характеру. Хімічний сигнал-гормон, як і будь-який інший, для ефективного використання повинен своєчасно припиняти свою дію – інактивуватися. Рівень гормону залежить як від його секреції, так і від його інактивації:

$$ПК = ШС/К,$$

де ПК – концентрація гормону в плазмі,

ШС – швидкість його секреції,

К – метаболічний кліренс гормону.

Гормони інактивуються в клітинах-мішенях після їх проникнення у внутрішньоклітинний простір, на рівні мембранних рецепторних структур, в нетаргетних органах, головним чином печінці і нирках. Імунні комплекси з участю гормонів піддаються кліренсу в фагоцитах. Основний шлях інактивації пептидних гормонів – протеоліз переважно за рахунок неспецифічних протеолітичних ферментів клітин-мішеней (хоча є і специфічні протеази). Але для багатьох паракринних регуляторів (інтерлейкінів, ангіотензинів, кінінів) є спеціальні конвертази (інтерлейкін-конвертаза ІСЕ, ангіотензин1-конвертаза, калікреїн). Катехоламіни розщеплюються моноаміноксидазою (МАО) та катехол-ортометіл-трансферазою (КОМТ) тканин-мішеней і печінки. Тиреоїдні гормони дейодуються в тканинах-мішенях і печінці, дезамінуються і деконденсуються в печінці, потім окислюються, а в невеликих кількостях рециркулюють з жовчю. Стероїди в печінці відновлюються, гідроксильовуються, кон'югують з сірчаною чи глюкуроновою кислотами, що

переводить їх в розчинну форму, і секретуються в жовч чи сечу.

2.5 Рецептори гормонів

Corpora non agunt nisi fixata – цей латинський вислів перекладається як «речовини не діють, якщо вони не зв'язані». Належить він *Паулю Ерліху* – видатному природознавцю кінця XIX — початку XX століть (рис. 2.6). В

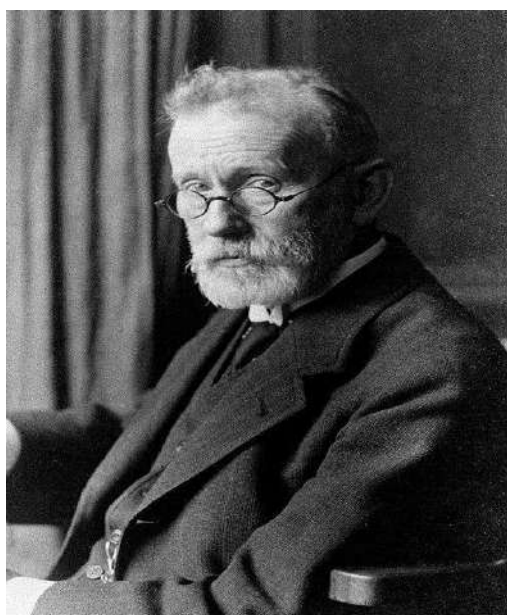


Рис. 2.6. Пауль Ерліх
(1856—1915)

першу чергу ми його згадуємо як лауреата Нобелівської премії з фізіології та медицини, яку він отримав разом з нашим співвітчизником І. Мечніковим в 1908 році за відкриття специфічного імунітету. Ще на згадку приходить винахід ним речовини 606 (сальварсану) – першого дієвого лікарського засобу проти сифілісу (хоча спочатку Ерліх шукав засіб проти трипаносоми). Пауль Ерліх був талановитим хіміком, фізіологом, біохіміком, фармакологом, хіміотерапевтом, імунологом. Саме він зазначив, що для того, щоби справити якусь дію на організм, молекула повинна бути зв'язана з якимось його елементом. Вищенаведений лаконічний латинський вислів називається «принципом Ерліха».

Ділянки зв'язування біологічно активних речовин в клітинах організму називаються рецепторами. Рецептори – це білкові молекули (глікопротеїди), котрі здатні специфічно взаємодіяти з певними гормонами за рахунок суворої хімічної відповідності. змінювати свою конформацію та передавати сигнал далі у клітину шляхом генерації іонного струму, утворення вторинних месенджерів чи зміни експресії генів. Отже, однією з умов міцного зв'язування молекули біорегулятору рецептором є взаємна відповідність їх просторової структури. Рецептор в тій частині, яка безпосередньо взаємодіє з молекулою гормону, повинен представляти собою начебто зліпок з цієї молекули – повністю аналогічно типу «рука – рукавичка» чи «ключ – замок».

Є п'ять основних ознак рецепторів:

1. Взаємодія біорегулятора з рецептором повинно відповідати певній просторовій і структурній специфічності;
2. Кількість місць для зв'язування повинна бути обмеженою;
3. Зв'язування біорегулятора повинно мати тканинну специфічність, яка відповідає його біологічній специфічності;

4. Зв'язуючи місця повинні мати високу спорідненість до гормону, а їх кількість (концентрація) повинна відповідати фізіологічній концентрації гормону;

5. Зв'язування біорегулятора з рецептором повинно бути оберненим.

Треба зазначити, що молекула біорегулятору зв'язується з рецептором за рахунок нековалентних взаємодій – електростатичних, гідрофобних тощо. Дякуючи повній взаємній відповідності форми, певної вірної орієнтації заряджених груп, полярних і неполярних частин молекули комплекс «гормон – рецептор» є досить міцним, але все ж не може бути прирівняним за стабільністю із структурою, яка б виникла при їх сполученні ковалентним зв'язком. Енергія утворення найбільш міцних гормон-рецепторних комплексів не перебільшує десятої частини енергій -О-Н ковалентного зв'язку. Тому і існують ці структури небагато часу. Та й не треба щоб вони були тривалими – однією з важливих характеристик збудливих структур є їхня лабільність.

В більше ніж у 50% випадків гормональні рецептори локалізуються на плазмолемах клітин-мішеней (для білкових гормонів, катехоламінів), в інших випадках – в середині клітини (для стероїдних гормонів – в цитозолі, для йодтиронінів – в ядрі). Для простагландинів описані рецептори як мембранної, так і внутрішньоклітинної локалізації. До багатьох гормонів рецептори ще не виявлені.

Як було зазначено, рецептори мають високу спорідненість і вибірковість до гормонів, але в той же час можуть взаємодіяти із структурними аналогами гормонів. Речовини, які імітують дію гормонів називаються агоністами чи міметиками (морфін гідрохлорид чи даларгін для опіатних рецепторів), а речовини, які зв'язуються з рецепторами, але не викликають біологічного ефекту чи не дають діяти оригінальному гормону – антагоністами, чи літиками (налоксон для тих же рецепторів). Природними лігандами опіатних рецепторів є ендорфіни, енкефаліни, динорфіни.

На мембрані клітини-мішені можуть бути розташовані десятки типів рецепторів. Оскільки рецептори є білковими структурами, шлях їх синтезу є типовим для даного класу хімічних сполук: транскрипція в ядрі, трансляція на ендоплазматичному ретикулумі, «дозрівання» в апараті Гольджі, транслокація в плазматичну мембрану, цитозоль чи ядро. Один із видів регуляції концентрації гормональних рецепторів – зміна інтенсивності їх синтезу. При вагітності міометрій жінок позбавляється М-холінорецепторів, знижується рівень α -адренорецепторів, тоді як концентрація окситоцинових, гістамінових і серотонінових рецепторів підвищується. Ці зміни відбуваються, ймовірно, під впливом естрогенів і, особливо, прогестерону. Концентрація рецепторів на мембранах (чи всередині) клітин-мішеней залежить також від рівня специфічних гормонів-лігандів. Коли вміст гормону в крові підвищується, концентрація рецепторів на (в) клітинах зменшується. Таким чином знижується їх чутливість до надлишкового

вмісту біологічно активної речовини в крові. І навпаки, зменшення титру гормону в крові призводить до посилення чутливості до нього шляхом підвищення кількості рецепторів клітин-мішеней. Також може модулюватися спорідненість гормону і рецептору. Наприклад, при закисленні середовища з рН 7,4 до 7,0 зв'язування інсуліну з рецепторами знижується на 50%. Також при патології можуть утворюватися аутоантитіла до гормональних рецепторів (при деяких формах цукрового діабету частина інсулінових рецепторів блокується антитілами).

І нарешті, треба зазначити, що для певних біологічно активних речовин існує кілька підтипів специфічних рецепторів. Так, для адреналіну та норадреналіну – декілька альфа і бета адренорецепторів, для ацетілхоліну – М(мускаринові)- та Н(нікотинові)-холінорецептори, для тахікінінів (речовина Р, нейрокініни А та В) – NK1, NK2 та NK3-рецептори тощо. Підтипи рецепторів можуть бути розташовані в різних тканинах, мати різну чутливість до природних і штучних агоністів, але вони все одно певною мірою зберігають свою специфічність.

Про рецептори можна згадувати ще багато, але, напевно, в межах даної роботи треба зупинитися, оскільки попереду у нас не менш важливий (і складний) розділ про механізми дії гормонів.

2.6 Механізми дії гормонів

Механізми дії гідрофобних гормонів

Для гідрофобних (неполярних) гормонів-стероїдів характерне вільне проникнення крізь плазматичну мембрану клітин-мішеней за рахунок їх ліпофільності (рис. 2.7). Вони також, ймовірно, можуть проникати й інші будь-які клітини, але в цитоплазмі (чи ядрі) тільки клітин-мішеней присутні специфічні рецепторні структури, які зв'язують відповідні гормони. До приходу гормону цитоплазматичний рецептор заблокований білком-інактиватором. Для глюкокортикоїдних рецепторів таким інактиватором слугує білок теплового шоку БТШ-90. Білки теплового шоку використовуються в такій якості і іншими цитоплазматичними гормональними рецепторами. Цитоплазматичний комплекс рецептор-гормон проникає в клітинне ядро, де впливає на активність певних генів, збільшуючи чи зменшуючи останню (причому в одній ж клітині). Комплекс рецептор-гормон впливає на спорідненість певних транскрипційних факторів до відповідних ділянок ДНК (енхансерам). В випадках підвищення цієї спорідненості стимулюється синтез матричної РНК (транскрипція) і одночасно активація РНК-полімерази, яка забезпечує синтез рибосомальної РНК. В результаті останнього процесу утворюється додаткова кількість рибосом, які зв'язуються з мембранами ендоплазматичного ретикулуму, де в подальшому відбувається синтез білкових молекул (трансляція). В результаті

цього ланцюгу подій після 2-3 годин після дії стероїду спостерігається посилений синтез індукованих білків. В одній клітині стероїд впливає на синтез 1-7 білків. В інших випадках спорідненість транскрипційного фактору до енхансеру знижується – синтез білку гальмується. Не виключене також, що комплекс рецептор-гормон може і сам виступати в ролі транскрипційного фактору. Ці різні ефекти пояснюються тим, що рецептори до одного й того ж стероїдного регулятора є неоднорідними.

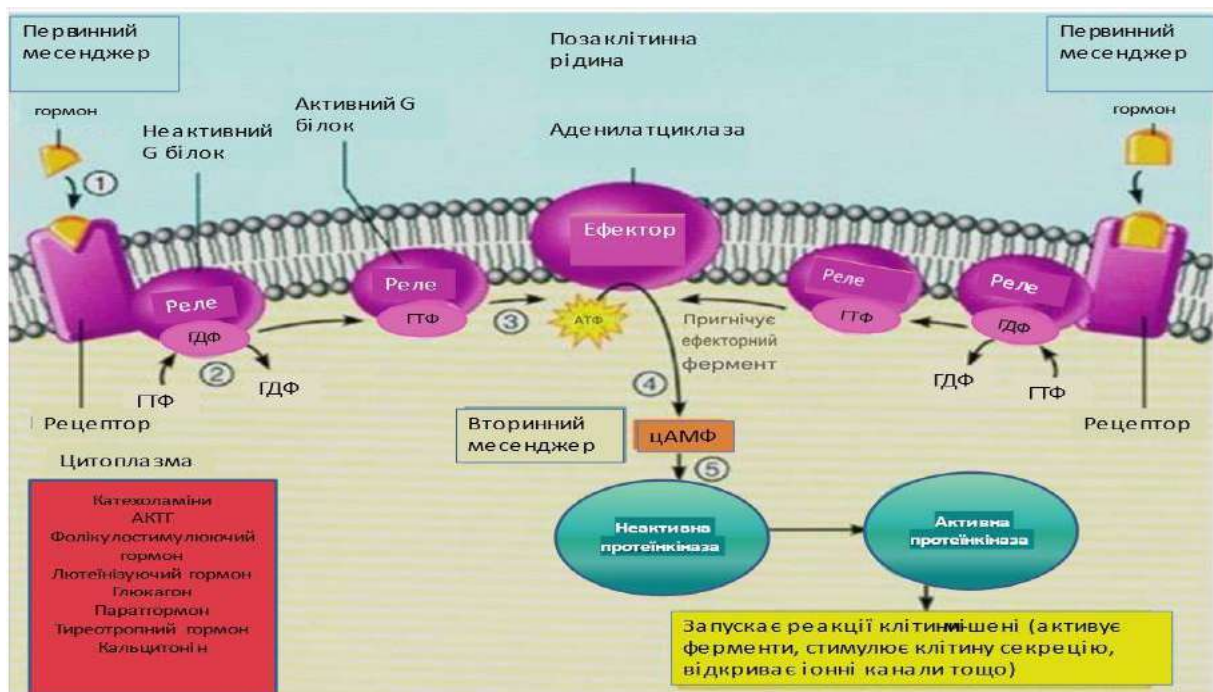


Рис. 2.7. Передача сигналу в аденілатциклазній системі.

За: Benjamin Cummings, 2001

Рецептори до тиреоїдних гормонів знаходяться переважно в ядрі. Трийодтиронін (як було зазначено тетрайодтиронін (тироксин) повинен віддати один атом йоду і перетворитися на більш ефективну форму гормону) зв'язується із ядерним хроматином і індукє синтез 10-12 білків, що відбувається за рахунок активації механізмів транскрипції. Серед цих білків можуть бути як ферменти, так і регуляторні білки-рецептори. Тиреоїдні гормони споріднені також з мітохондріальними рецепторами.

Щодо простагландинів, то вони займають як би проміжне положення. На мембранах клітин є простагландинові рецептори. Але як і інші гідрофобні гормони, вони здатні проникати крізь плазмолему в цитоплазму клітин-мішеней. Проте діють там за схемою гідрофільних гормонів – впливають на активність певних протеїнкіназ.

Механізми дії гідрофільних гормонів

Для кожного гідрофільного (полярного) гормону на поверхні клітини-мішені є білки-рецептори. Збудження рецептора гормоном веде до зміни концентрації в клітині певного внутрішньоклітинного медіатора чи вторинного посередника (месенджера). Для систематизації різноманітних

внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які починаються від мембранного рецептора, найбільш зручно відштовхуватися від виду вторинного месенджера. Розрізняють:

- 1) цАМФ-опосередковані шляхи;
- 2) цГМФ-опосередковані шляхи (не залежні від NO);
- 3) цГМФ- та NO-опосередковані шляхи;
- 4) діацилгліцерин, інозитолтрифосфат і Ca^{2+} опосередковані шляхи;
- 5) Ras-білок опосередковані шляхи;
- 6) шляхи, які не мають вторинного посередника.

Внутрішньоклітинний медіатор частіше за все впливає на активність той чи іншої протеїнкінази. Наприклад, цАМФ активує протеїнкіназу типу А, цГТФ – протеїнкіназу типу G тощо. Протеїнкінази – спеціальні регуляторні ферменти, які здатні за рахунок фосфатних груп АТФ фосфорилувати білки, причому по конкретно визначеним амінокислотним залишкам серину, треоніну чи тирозину, які вміщують в радикалі гідроксильну групу.

Фосфорилування (і обернене йому дефосфорилування під дією протеїнфосфатаз) – один з найбільш універсальних способів регуляції активності білків – як структурних, так і каталітичних. Така хімічна модифікація білка змінює його конфігурацію. В результаті активність білка в результаті фосфорилування підвищується чи знижується. В регуляторному ланцюзі може бути не одна протеїнкіназа, а каскад з двох і більше протеїнкіназ. Перша з них безпосередньо активується вторинним посередником і фосфорилує другу протеїнкіназу, яка вже діє на безпосередні об'єкти регуляції. В якості останніх можуть бути ключові ферменти метаболізму, структурні білки, фактори транскрипції чи трансляції. Фосфорилування чи дефосфорилування (при зниженій активності протеїнкінази) якихось з цих білків і викликає кінцевий ефект гормонального сигналу:

- змінюється активність відповідних ферментів чи структурних білків;
- змінюється активність відповідних генів і швидкість синтезу ферментів чи структурних білків.

Результатом зазначених процесів може бути скорочення, посилення ферментативних процесів, наприклад, глікогенолізу, підвищення синтезу білка, посилення секреції тощо.

Рецептори гормонів на плазматичній мембрані різноманітні. Вони належать за меншою мірою до п'яти типів, які використовують посередникові механізми по різному

- Найкрупніша група поверхневих гормональних рецепторів належить до родини асоційованих із G-білками (ГТФ-зв'язуючі білки). З'ясування механізмів функціонування цих рецепторно-посередникових систем було відмічено двома Нобелівськими преміями з фізіології та медицини (Е.У.

Сазерленд (молодший), 1971 р.; А.Г. Гілмен та М. Родбелл, 1994 р.) Рецептори цієї групи мають зовнішньоклітинний домен, який приєднує біорегулятор, а також внутрішньомембранну частину, яка пронизує мембрану декілька разів (звідки друга назва групи – серпантинові рецептори), і нарешті – внутрішньоклітинний домен, який здатний зв'язувати клітинний адаптер – G-білок. Це призводить до гідролізу G-білком ГТФ, що дозволяє запустити ланцюги з декількох внутрішньоклітинних посередників. Це може бути активація аденілатциклази, причому утворена ц-АМФ забезпечує активацію ряду протеїнкіназ класу А, які фосфорилують внутрішньоклітинні білки. Також ц-АМФ напряду сприяє відкриттю натрієвих іонних каналів мембрани. Друга паралельна лінія G-білок-детермінованих ефектів включає ферменти інозитол-фосфатази (фосфоліпаза С). В результаті активації цих ферментів із інозитол-фосфатидів мембрани утворюються інозитолтрифосфат (ІТФ) та діацилгліцерол (ДАГ). ДАГ активує протеїнкінази класу С, яка фосфорилує ряд функціональних білків клітини. Третя лінія подій, які супроводжують активацію рецепторів даної родини, полягає в генерації із матеріалу мембрани арахідонової кислоти і ейкозаноїдів (в цьому процесі беруть участь фосфорилази С і А2 та ДАГ-ліпаза). Ейкозаноїди доповнюють спектр гормонозалежних ефектів, які опосередковані G-білками. І нарешті, під впливом ІТФ із внутрішньоклітинних резервуарів вивільняється ще один важливий посередник гормональної відповіді – кальцій. До речі, в клітину він входить завдяки відкриттю іонних каналів, яке відбувається за участі аденілатциклазних механізмів. Кальцій не є альтернативним незалежним посередником гормональної дії в клітині, він взаємодіє з вищезазначеними месенджерами. Він розпізнається внутрішньоклітинним рецепторним білком кальмодуліном, який має чотири ділянки зв'язування іонів кальцію, і деякими протеїнами цитоскелету. Кальмодулін в деяких системах включає фосфодієстеразу і знижує ефективність аденілатциклазної передачі (саме так катехоламіни викликають розслаблення стимульованих ацетилхоліном гладеньких м'язів), в інших – кальмодуліновий і аденілатциклазний механізми можуть виступати як синергісти (дія тропних гормонів на периферичні залози внутрішньої секреції). Цитоскелет під впливом кальцію забезпечує рух органоїдів чи клітини.

- Друга група гормональних рецепторів представляє собою тирозинові протеїнкінази. Ці рецептори не взаємодіють з G-білками. Кожний такий рецептор є мембранним глікопротеїдом, який складається з двох α -субодиниць ззовні та пари внутрішньомембранних β -субодиниць. Зовнішні субодиниці зв'язують гормон, а внутрішні гідролізують АТФ і фосфорилують себе і внутрішньоклітинні функціональні білки, які викликають гормонозалежну відповідь клітини. До цього типу належать рецептори до інсуліну, інсуліноподібних ростових факторів I та II, факторів росту епідермісу, тромбоцитарних ростових факторів і, можливо, фактору

росту нервів.

- Рецептори в вигляді однієї трансмембранної субодиниці, яка не є протеїнкіназою і не взаємодіє з G-білками, характерні для дії пролактину, плацентарного лактогену, гормону росту (СТГ). Дані рецептори опосередковують свою дію в цитоплазмі через пептидні месенджери, які в ядрі призводять до збільшення експресії генів протеїнкіназ. Наприклад, ряд ефектів соматотропного гормону опосередкований вторинною продукцією в тканинах інсуліноподібних ростових факторів (ІФР-II (соматомедин А) в пренатальному періоді, ІФР-I (соматомедин С) після року життя). Останні можна вважати внутрішньоклітинними та паракринними тканинними вторинними посередниками впливу СТГ на його рецептор. Рецептори зазначеного типу також можуть мобілізувати всередині клітини ейкозаноїди.

- Рецептор, який сам є трансмембранно розташованою гуанілатциклазою характерний для атріопептинів (передсердні натрій-уретичні фактори) та NO (ліпофільний газоподібний фактор). Взаємодія лігандів з таким рецептором призводить до накопичення ц-ГМФ в клітинах-мішенях, котрий, в свою чергу, сприяє активації внутрішньоклітинних серинових та треонінових протеїнкіназ, які, відповідно, фосфорилують низку білків-ефекторів. Перші чотири групи належать до мембранотропних (повільнодіючих) рецепторів. Але є ще:

- Іонотропні (швидкодіючі) рецептори, які одночасно слугують іонними каналами і відкриваються при зв'язуванні медіатора з рецепторною частиною білка. Взаємодія біорегулятора з рецептором може призводити безпосередньо до відкриття в мембрані іонних каналів: хлорових (ГАМК, глицин), натрієвих та калієвих (ацетилхолін через Н-холінорецептор).

Треба зазначити, що якщо вплив стероїдів та йодтиронінів на внутрішньоклітинні (цитоплазматичні та ядерні) рецептори викликає переважно експресію генів і синтез нових структурних чи регуляторних білків, то активація мембранотропних рецепторів викликає як синтез нових, так і фосфорилування вже існуючих всередині клітини протеїнів.

Звичайно, всі ці механізми здаються достатньо складними і їх розуміння потребує спеціальної теоретичної підготовки з молекулярної фізіології (її проходять студенти-фізіологи на II курсі магістратури в університетах). Спробуємо трохи спростити і пояснити на прикладі роботи ц-АМФ як месенджера. Гормони, які діють за рахунок ц-АМФ, викликають зміни активності аденілатциклази (рис. 2.8). Цей фермент має регуляторну та каталітичну субодиниці. Регуляторна субодиниця тим чи іншим чином пов'язана з гормональним рецептором, наприклад, за рахунок G-білка. Відомо близько 200 різновидів G-білків, які є гетерополімерами і складаються з трьох субодиниць. альфа-Субодиниця має центри зв'язування з ГДФ та ГТФ, забезпечує взаємодію між збудженим рецептором та ферментом аденілатциклазою. За впливу гормону відбувається активація цієї субодиниці (в «спокої» вона пов'язана з гуанозиндифосфатом (ГДФ), а

під впливом гормону вона зв'язується з гуанозинтрифосфатом (ГТФ), внаслідок чого активується). В результаті підвищується активність каталітичної субоддиниці аденилатциклази, яка розташована на внутрішній стороні мембрани і спричиняє утворення ц-АМФ за рахунок дефосфорилування АТФ. ц-АМФ викликає активацію протеїнкінази А (точніше, ц-АМФ-залежної протеїнкінази), що в подальшому викликає фосфорилування білків і, як наслідок, фізіологічний ефект. Треба зазначити, що рівень ц-АМФ в клітині залежить як від активності аденилатциклази, так і від активності ц-АМФ-руйнуючого ферменту (фосфодіестерази). Більш детально про інтимні механізми пострецепторної передачі регуляторного сигналу гуморальних чинників на таргетні клітини можна дізнатися з курсів біохімії та молекулярної біології. Нашим основним завданням було довести суть механізму передачі сигналу від мембранного рецептору всередину клітини через системи вторинних месенджерів, яких багато, але мета їх функціонування одна.

Ще одне важливе зауваження щодо систем вторинних внутрішньоклітинних посередників гуморальних регуляторних сигналів. Поціновувачам принципу «леза Оккама», тобто не примноження сутностей в природі, може здаватися дивовижним наявність великої кількості проміжних ділянок при формуванні клітиною відповіді на гуморальний сигнал. Візьмемо, наприклад, розщеплення глікогену до глюкози клітинами печінки: в цьому процесі задіяні адреналін, рецептори, G-білки, аденилатциклаза, АТФ ц-АМФ, протеїнкіназа, глікоген-фосфорилаза. Логічніше виглядає більш просте рішення: хай з рецептором адреналіну буде пов'язана не аденилатциклаза, а одразу глікоген-фосфорилаза, яка б і активувалася б при посадці на рецептор молекули гормону. Простіше і швидше. Але... Рецепторів до гормону не так вже і багато на клітині (може сотні). Сотня молекул ферменту, ще і пов'язані з мембраною (тобто здоровенні молекули глікогену повинні самі дифундувати до них), не забезпечать потрібної швидкості розщеплення. Як же забезпечити, щоб одна молекула адреналіну, яка подіяла на рецептор, активувала не одну, а більшу кількість молекул-виконавців? Для порівняння: молекула катехолоаміну проти клітини – це людина проти сорокаторної вантажної машини. Все відбувається дуже цікаво. Один активний рецептор стимулює діяльність десятків G-білків, останні в свою чергу – сотен молекул аденилатциклази. Активація однієї молекули аденилатциклази призводить до появи тисяч молекул ц-АМФ. Кожна з них активує сотні молекул протеїнкінази, кожна з яких – сотні молекул кінази фосфорилази, а ті – сотні молекул глікоген-фосфорилази. Перемножимо ці тисячі і сотні, отримаємо вже мільйони. Таким чином організовані системи називають каскадом посилення. Дія адреналіну на гепатоцити має коефіцієнт посилення 25 мільйонів, тобто утворення одного комплексу адреналіну з рецептором викликає утворення 25 мільйонів молекул глюкозо-1-фосфату (може не стільки, але все одно чимало). Під

дією інших ферментів ця сполука перетворюється на глюкозо-6-фосфат, потім на глюкозу, яка викидається в кров, що і є кінцевою метою цього регуляторного процесу (наприклад, при стресі).

До недавнього часу вважалося константним уявлення про те, що білкові та амінокислотні (саме катехоламінові) регулятори діють на клітини-мішені тільки з поверхні, а стероїдні та тиреоїдні – тільки через внутрішньоклітинні рецептори. Але таке розмежування не є абсолютним. Ще в 80-х роках минулого століття було доведено, що деякі білкові гормони та антитіла після рецепції на плазматичній мембрані таргетних клітин піддаються абсорбтивному ендоцитозу і таким шляхом опиняються всередині клітин, а також можуть транспортуватися в органоїди, включаючи ядро. Це дозволяє їм мати «ранню хвилю» ефектів, яка зумовлена взаємодією ліганду з плазматичним рецептором, опосередкована системою вторинного месенджера та триває в перші хвилини впливу, і «пізню хвилю», яка настає через 2-4 години і детермінована дією гормону на гени через внутрішньоклітинні та внутрішньоядерні рецептори (див. Рибальченко Т.В. Біохімічні особливості безрецепторної міжклітинної сигналізації. Дис. канд. наук. Київ – 2002. Робота була виконана в НДІ фізіології імені академіка Петра Богача Київського національного університету імені Тараса Шевченка). Є доведеним внутрішньоклітинне перенесення інсуліну, хоріонічного гонадотропіну, люліберину, багатьох інших пептидних гормонів, а також антитіл.

У стероїдів і тиреоїдних гормонів також є не тільки внутрішньоклітинний набір віддалених ефектів, але і певні епігенетичні ранні ефекти, які пов'язані із їх дією на мембрани і мобілізацією внутрішньоклітинних посередників того ж типу, що і у білкових гормонів. Так, тиреоїдні гормони саме таким шляхом посилюють захват клітинами амінокислот та глюкози, а також прямо активують мембранну АТФ-азу плазмолемі. Про неоднорідний механізм дії простагландинів було вже зазначено. Отже, дистантний (мембранний) та внутрішньоклітинний механізми – не альтернативні види дії білкових, тиреоїдних, стероїдних чи простагландинових гормонів, а способи кооперованої передачі раннього і відтермінованого гормональних ефектів.

Розподіл гормональних рецепторів в організмі є нерівномірним. Практично кожна клітина має тиреоїдні рецептори. Теж саме можна сказати про рецептори до глюкокортикоїдів та катехоламінів. Але рецептори до альдостерону є переважно в нирках, шлунково-кишковому тракті, слинних і потових залозах. Рецептори до глюкагону є тільки в печінці. Наскільки б не був важливим інсулін для асиміляції глюкози, ЦНС, діафрагма, серце, око, нирки, наднирники, гонади є інсулінонезалежними. Мюллерів інгібуючий пептид діє паракринно у чоловічих ембріонів. Але є і приклади плюригландулярної регуляторної відповіді організму. Наприклад, за гіпоглікемії глюкагон і адреналін викликають в печінці глікогеноліз і гальмують глікогеногенез, а також разом з кортизолом посилюють

глюконеогенез (комплексна реакція на стрес). Все це свідчить про високу пластичність ендокринної системи.

2.7 Регуляція секреції гормонів

Є три основні способи регуляції секреції гормонів:

1. Гормональна регуляція відбувається за рахунок активуючого і гальмуючого впливів відповідно ліберинів і статинів гіпоталамусу на аденогіпофіз, де продукуються тропні гормони (адренотропний (АКТГ), лютеїнізуючий (ЛГ), тиреотропний (ТТГ) тощо). Останні в свою чергу регулюють активність периферичних залоз (кори наднирників, статевих, щитовидної). Крім того мелатонін епіфізу теж модулює активність зазначених периферичних залоз.

2. Регуляція з участю структур ЦНС. Гіпоталамус викликає зміни продукції гормонів, забезпечує (разом із епіфізом) функціонування біологічного годинника, в тому числі і для гормональної секреції. Наприклад, продукція АКТГ максимальна в період з 6 до 8 год., а мінімальна в темні години доби – з 19 до 2-3 год. Емоційні, психічні впливи через структури лімбічної системи та неокортексу опосередковано гіпоталамусом можуть суттєво впливати на діяльність гормонпродукуючих клітин. Симпатична і парасимпатична ділянки автономної нервової системи, які також мають тісний зв'язок із підгорбовою ділянкою проміжного мозку, викликають зміни в продукції гормонів. Наприклад, при активації симпатичної нервової системи підвищується продукція адреналіну мозковим шаром наднирників.

3. Регуляція гормонів за типом зворотного негативного зв'язку (рис.2.8). Цей механізм, коли параметр, що регулюється, має зворотній вплив на продукцію гормонального регулюючого сигналу, прийнятий за основу саморегуляції в ендокринній системі. Параметром, який регулюється, може бути концентрація гормону в крові. Підвищення рівня гормону периферичної ендокринної залози може знижувати секрецію тропного гормону аденогіпофізу чи гіпоталамічного ліберину (довга петля зворотнього зв'язку). Можливі подібні співвідношення між концентраціями тропного гормону і рилізінг-фактору (коротка петля зворотнього зв'язку). Нарешті, сам тропний гормон чи ліберин знижує власну продукцію (ультракоротка петля зворотнього зв'язку). В ролі параметра, що регулюється, може виступати і вміст будь-якого метаболіту, який подавляє продукцію гормону, який підвищує цей показник. Приклад - взаємовідносини концентрації кальцію в крові та секреції паратгормону, рівня глюкози і панкреатичних гормонів, осмолярності рідин тіла і продукції антидіуретичного гормону.

Існує і варіант позитивного зворотного зв'язку: наприклад, підвищення продукції естрогенів викликає ріст продукції гонадотропінів в аденогіпофізі.

В цілому принцип зворотного зв'язку отримав назву «плюс-мінус-взаємодії». Був сформульований О. О. Завадовським ще в 1930 році.

Питання про складні механізми регуляції синтезу і секреції певних гормонів, як і про механізми їх дії та фізіологічні ефекти, будуть розглянуті в спеціальних розділах.

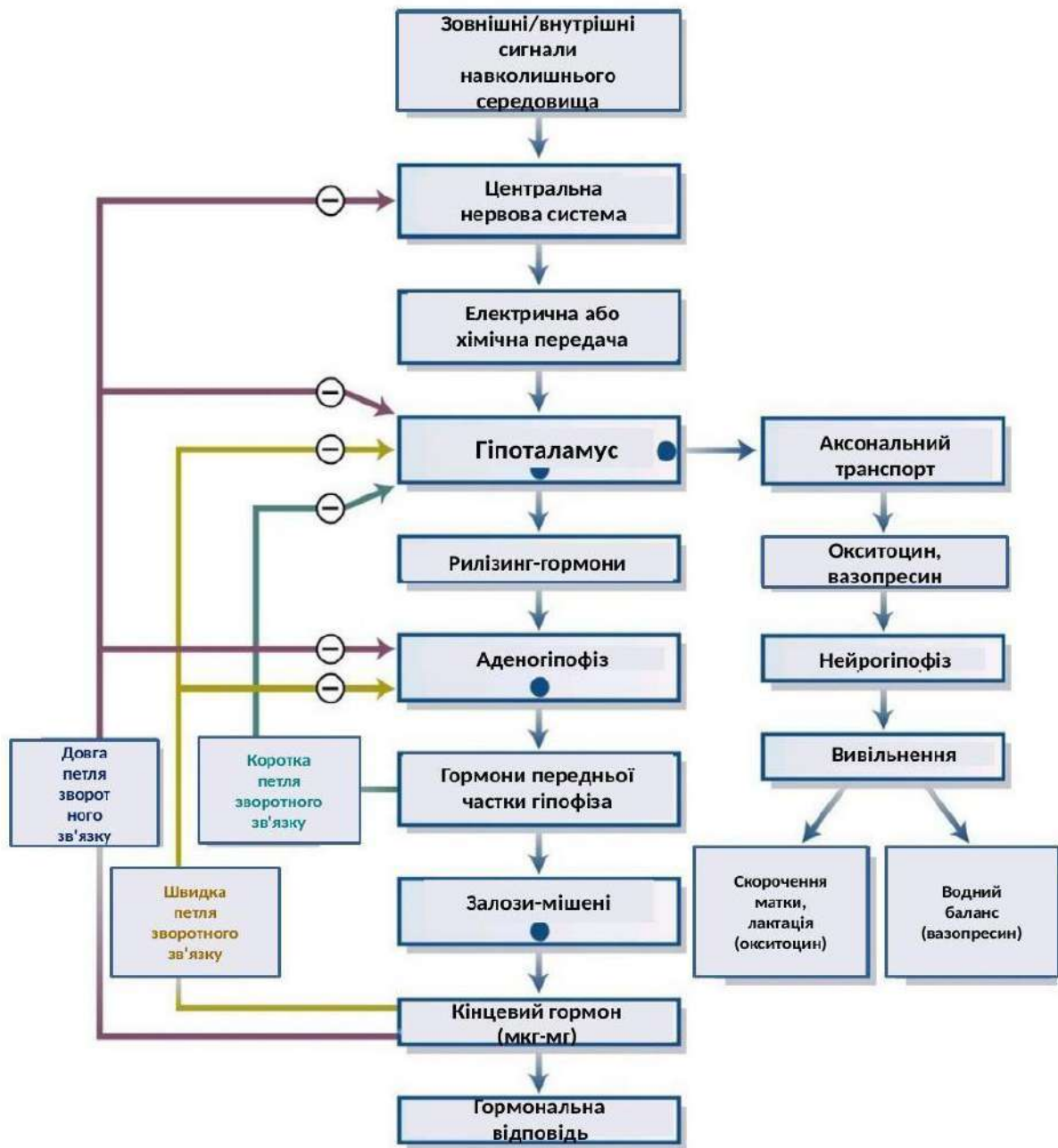


Рис. 2.8. Механізм периферичного зворотного зв'язку та каскад гормональних сигналів
3a: Normal AW, Litwack G, 1997

2.7 Методи ендокринологічних досліджень

Розуміння механізмів регуляції секреції гормонів неможливе без глибокого знання того, якими шляхами наука здобуває відомості про функціонування ендокринної системи. Якщо історія ендокринології демонструє шлях від перших спостережень і припущень до створення цілісної наукової дисципліни, то саме розвиток методів дослідження перетворив її із описової науки на точну експериментальну галузь. Умовно всі методи ендокринологічних досліджень можна поділити на експериментальні, що застосовуються переважно у фізіології та лабораторній практиці, і клінічні, спрямовані на діагностику та лікування патологій у людини (табл. 2.4). Хоча ці два напрями тісно взаємодіють, кожен з них має власну історію розвитку і свої специфічні можливості.

Таблиця 2.4

**Порівняння експериментальних і клінічних методів
ендокринологічних досліджень**

Критерій	Експериментальні методи	Клінічні методи
Мета	Встановлення фундаментальних закономірностей функціонування ендокринної системи; моделювання станів	Діагностика та моніторинг ендокринних захворювань у людини
Об'єкт дослідження	Тварини, клітинні та тканинні культури, модельні організми, генетично модифіковані лінії	Людина (пацієнти), біологічні рідини (кров, слина, сеча)
Класичні приклади	Видалення та трансплантація залоз, експерименти Бертольда, Броун-Секара, Мерінга і Мінковського	Гормональні проби (дексаметазона, глюкозотолерантна), функціональні навантаження
Сучасні підходи	Клітинні культури, генетичні нокауті та трансгенні моделі, молекулярна біологія	ІФА, ІХЛА, радіоімунаналіз, УЗД, КТ, МРТ
Переваги	Можливість точного контролю експериментальних умов; відтворення патологій; вивчення механізмів на клітинному рівні	Безпосередня діагностика у пацієнта; висока практична значущість; швидке застосування результатів у лікуванні
Обмеження	Етичні проблеми при використанні тварин; можливі відмінності між видами; складність перенесення результатів на людину	Неможливість глибокого експериментального втручання; обмеження на інвазивні методи
Ключове значення	Формування теоретичних основ ендокринології	Забезпечення сучасної медичної практики точними діагностичними інструментами

Експериментальні методи

Експериментальні підходи стали основою ендокринології. Саме вони дозволили вперше встановити зв'язок між залозою, що виділяє секрет, і змінами у функціях організму.

Класичним методом є видалення ендокринних залоз. Такі дослідження широко застосовувалися у XIX столітті: кастрації тварин, адреналектомії, панкреатектомії, видалення щитоподібної залози, про що було вже згадано в історичному огляді. Спостереження за симптомами після видалення органу дозволяли визначити, які саме процеси він контролює. Пізніше було запроваджено метод трансплантації — пересадка залоз або введення екстрактів з них відновлювала втрачену функцію, тим самим доводячи гуморальну природу впливів. В подальшому з'ясовують хімічну будову регуляторів і намагаються добувати їх природні чи синтетичні аналоги.

Подальший розвиток науки дозволив перейти від радикальних операцій до тонших підходів. Фармакологічна стимуляція та інгібіція дає змогу змінювати активність залоз за допомогою специфічних речовин. Так, введення тиреостатиків знижує продукцію тиреоїдних гормонів, а кортикостероїди можуть пригнічувати секрецію адренокортикотропіну. Цей метод наочно демонструє регуляторні зв'язки в ендокринній системі. В своїй практиці, вивчаючи вплив тахікінінів (нейропептиди) на жовчну секрецію, ми вводили агоністи (збуджуючі речовини) та антагоністи (блокатори) NK1-, NK2-, NK3-нейрокінінових рецепторів, визначали рівень жовчоутворення та хімічний склад жовчі, на основі чого робили висновок про участь цих рецепторів в тахікініновій регуляції жовчосекреторної функції печінки.

Локалізацію рецепторів можна визначити введенням радіаційно мічених їх лігандів.

Не менш важливим є моделювання патологій. Тривале введення гормонів у надлишковій кількості або блокування їх дії створює модель гіпер- чи гіпофункції. Такі експерименти допомагають простежити закономірності перебігу ендокринних захворювань. Наприклад, алоксан вибірково обернено пригнічує діяльність бета-клітин острівців Лангерганса, що широко використовується при моделюванні цукрового діабету I типу.

Сучасна біологія значно розширила експериментальний арсенал. Клітинні та тканинні культури дозволяють досліджувати секрецію та дію гормонів в умовах *in vitro*, аналізувати внутрішньоклітинні механізми синтезу, рецепції та передачі сигналів. У поєднанні з методами молекулярної біології вони відкрили шлях до генетичних моделей. Використання нокаутних чи трансгенних мишей, а також модельних організмів (дрозофіла, *Danio rerio*) дозволяє простежувати роль окремих гормонів і рецепторів у розвитку та підтриманні гомеостазу. Безумовно, в експериментальній ендокринології застосовуються і методи візуалізації на органному, тканинному, клітинному

та субклітинному рівнях.

Таким чином, експериментальні методи є своєрідною «лабораторією природи», де дослідник може вивчати наслідки втручань у роботу ендокринної системи на різних рівнях організації — від цілого організму до окремої клітини. Звичайно, вкрай важливо застосовувати одночасно фізіологічні, біохімічні та морфологічні методи дослідження для створення повної картини локалізації, функціонування і регуляції гормонпродукуючих тканин та їх специфічних продуктів.

Клінічні методи

Клінічні дослідження мають іншу мету: встановлення точного діагнозу та контроль ефективності лікування. Тут особливого значення набувають функціональні проби та методи кількісного визначення гормонів.

Функціональні проби дозволяють оцінити реактивність ендокринної системи. Наприклад, тест із дексаметазоном застосовується для діагностики синдрому Кушинга, а проба з глюкозним навантаженням — для виявлення цукрового діабету. Такі підходи показують, наскільки адекватно система реагує на контрольований стимул.

Для морфологічної оцінки використовують візуалізаційні методи — рентгенівське та ультразвукове дослідження, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію. Вони дозволяють виявляти структурні зміни залоз (пухлини, кісти, гіперплазію) та поєднувати морфологічні дані з результатами функціональних аналізів.

Найбільший прорив у клінічній ендокринології пов'язаний із впровадженням імунологічних методів визначення гормонів, про що ми вже зазначили в історичному огляді розвитку ендокринології. Спочатку це був радіоімунний аналіз, який базувався на використанні радіоактивної мітки. Хоча метод вирізняється високою чутливістю, робота з радіоактивними ізотопами мала серйозні обмеження. Подальший розвиток привів до створення імуноферментного аналізу (ІФА), який став універсальним інструментом у діагностиці.

Імуноферментний аналіз (ІФА) (рис. 2.9). ІФА є прикладом того, як методологія змінила обличчя науки, про що вже згадували в цій роботі. Його принцип базується на специфічній взаємодії антигену та антитіла. Антитіло, мічене ферментом, утворює комплекс із гормоном. Додавання субстрату спричиняє реакцію з появою кольору, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації гормону в зразку.

Цей метод має низку переваг:

- високу чутливість і специфічність;
- відносну простоту виконання;
- можливість одночасного аналізу великої кількості проб;
- безпеку у порівнянні з радіоімуноаналізом.

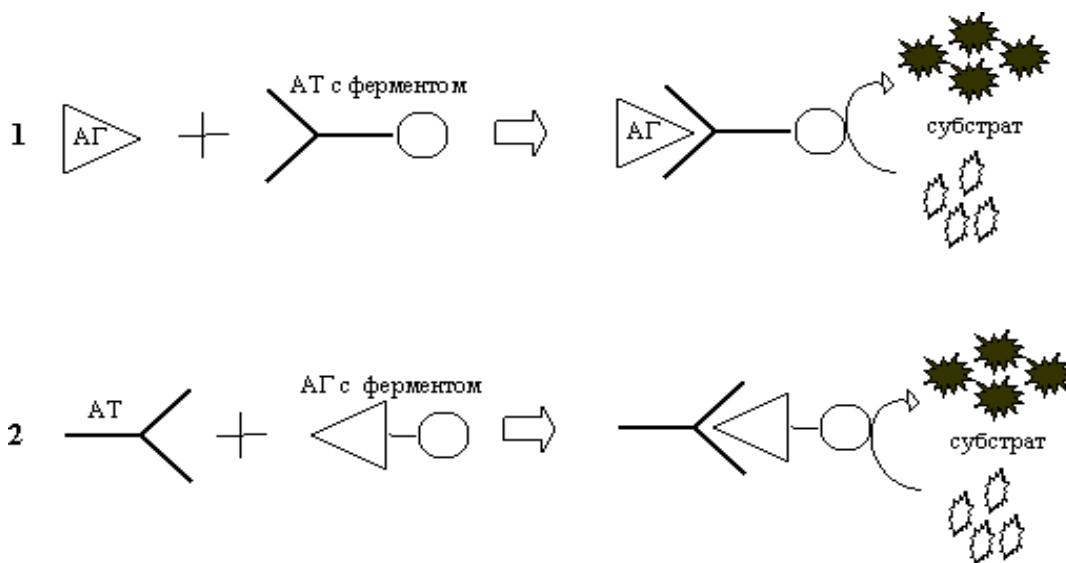


Рис. 2.9. Основний принцип ІФА: 1 — виявлення антигенів; 2 — виявлення антитіл

Сфера застосування ІФА надзвичайно широка. Він використовується для визначення тиреоїдних гормонів і тиреотропіну при патології щитоподібної залози, для контролю рівня інсуліну та С-пептиду при цукровому діабеті, для діагностики безпліддя та моніторингу вагітності (естрогени, прогестерон, хоріонічний гонадотропін). Важливу роль ІФА відіграє й у дослідженні гормонів стресу — кортизолу та катехоламінів.

Завдяки ІФА ендокринологія отримала можливість точного кількісного аналізу гормонів, що зробило діагностику об'єктивною і доступною для повсякденної клінічної практики. У науковому сенсі цей метод дозволив перейти від непрямих оцінок до глибокого розуміння гормональних механізмів регуляції.

Методи досліджень в ендокринології відображають історію становлення самої науки. Від класичних дослідів із видаленням та пересадкою залоз, через фармакологічні моделі та функціональні проби, до сучасних імунологічних та молекулярно-генетичних технологій — усі вони поступово формували уявлення про гормональну регуляцію. Експериментальні підходи заклали фундамент для розуміння базових принципів, тоді як клінічні методи забезпечили можливість точної діагностики й терапії.

Таким чином, знання методів ендокринологічних досліджень є не лише необхідним елементом підготовки біолога, але й запорукою розуміння того, як наука від емпіричних спостережень перейшла до точних механістичних пояснень, а клінічна практика — до персоналізованої діагностики та лікування.

2.8 Патологія гуморальної регуляції

Патологія ендокринної системи зачіпає всі види метаболізму, ріст, розмноження, регенерацію, індивідуальний розвиток організму. Якщо класичні уявлення про патогенність недостатності чи надлишку гормонів склалися більше 100 років тому, уявлення про тканинну резистентність чи гіперчутливість більш новітні. Вони можуть бути причиною ендокринопатій навіть при адекватній продукції біорегулятора. Як правило клінічна картина патології гуморальної регуляції пов'язана із дефіцитом чи надлишком гормонів. Але є й виключення. Дефіцит кальцитоніну у людини є безсимптомним, оскільки кальцієво-фосфатний гомеостаз ефективно підтримується відповідними змінами паратгормону та вітаміну D. Надлишок тестостерону у чоловіків теж не дає клінічної картини, як і прогестерону у особин обох статей.

Недаремно історично вивчалася спочатку недостатність кількості гормону в організмі. Нормальним методом в ендокринології (як і взагалі в фізіології) була екстрипація залози. Після зазначеної процедури спостерігали за станом піддослідної тварини чи обстежуваної людини, вводили витяжки з залози чи підсаджували десь в черевну порожнину цілу залозу, реєстрували результати і пробували біохімічно дослідити склад активної речовини секрету. Недостатня дія гормону може бути пов'язана із залозою, де він виробляється. Причини:

1. Порушення поставки гормону в кров внаслідок деструкції залози:
 - 1.1. Негормонутворюючі пухлини (хромофобні пухлини гіпофізу – гіпопітуїтаризм, гіпофункція залози при метастазуванні в неї неендокринних пухлин чи інфільтрації лейкозними бластами).
 - 1.2. Інфекція з запальним процесом в залозі (гострий тиреоїдит, туберкульоз наднирників як причина хвороби Адісона).
 - 1.3. Неінфекційне запалення аутоалергічної (аутоімунні гіпопаратиреоз та гіпофізит) чи травматичної природи (вторинний цукровий діабет після вогнепального поранення в абдомінальну порожнину)
 - 1.4. Гостре порушення кровообігу з ішемічним некрозом чи тромбоемболією залози (синдром Уотерхауза-Фрідеріксена мозкового шару наднирників на фоні ДВЗ-синдрому).
2. Генетично детермінований дефект синтезу гормону з порушенням його кількості чи ненормальної структури (спадкові форми гіпотиреозу, деякі випадки інсуліннезалежного цукрового діабету).
3. Дефіцит компонентів гормонів (недостатність йоду, порушення окислення тирозину в мозковому шарі наднирників і щитоподібній залозі).

4. Порушуючі продукцію гормонів інтоксикації (роданіди та ціаніди ріпи, редьки, кабачків в великих дозах знижують продукцію йодтиронінів, ятрогенні фактори: метирапон – гіпокортицизм, мерказоліл – гіпотиреоз).

5. Блокада рецепторів аутоантитілами (для АКТГ, ФСГ, ТТГ).

Є порушення позазалолистого походження:

1. Недостатнє перетворення прогормону в гормон (проренін в ренін за цукрового діабету, вітамін D-резистентні форми рахіту, тестостерон в дигидротестостерон за дефекту 5 α -редуктази).

2. Циркуючі антагоністи гормону (антитіла до вазопресину та інсуліну), інші гормони, ятрогенно введені речовини (противиразковий гістаміновий блокатор циметидин - гіперандрогенізм та імпотенція), метаболіти (вільні жирні кислоти знижують дію інсуліну).

3. Порушення механізмів зворотного зв'язку ступеню зв'язування чи деградації гормону змінюють його ефективну концентрацію (підвищення вмісту тестостеронзв'язуючого глобуліну викликає зниження дії тестостерону у жінок, оскільки у них немає механізму зворотного зв'язку для ефективного контролю кількості цього гормону)

4. Периферична резистентність до гормонів. Причини:

4.1. Спадковий дефект внутрішньоклітинних рецепторів (до андрогенів – тестикулярна фемінізація – синдром Морріса)

4.2. Спадковий дефект мембранних поверхневих рецепторів (синдром карликовості Ларона, тяжкий спадковий інсулінорезистентний діабет)

4.3. Блокада рецепторів аутоантитілами (*myasthenia gravis* для Н-холінорецепторів).

4.4. Пригнічення експресії генів рецепторів епігенетичними впливами (гіперінсулінімічні форми діабету за переїданням та ожирінням)

5. Якщо самі клітини-мішені атрофовані чи пошкоджені, вони можуть не відповідати навіть на потужний гормональний сигнал (глюкагон при печінковій недостатності; адипоцити в умовах виснаження не виробляють лептин на інсулін – перестає гальмуватися апетит; вазопресин не діє при нефросклерозі).

Надлишкова дія гормонів теж не менш патогенна. Причини:

1. Недостатність фізіологічного механізму контролю продукції гормону за механізмом зворотного зв'язку (зниження чутливості клітин гіпоталамусу, які виробляють кортиколіберин, до глюкокортикоїдів та АКТГ – хвороба Іценко-Кушинга).

Обхід фізіологічного механізму зворотного зв'язку по причині появи надлишку стимуляторів гормонутворюючих клітин, які не належать до даного механізму (хвороба фон Базедова викликається аутоантитілами до рецептора ТТГ поза гіпоталамо-гіпофізарної регуляції).

3. Витік гормону із залози внаслідок її деструкції (гіпотиреоз внаслідок розвитку лімфоцитарного підгострого тиреоїдиту Де Кервена).

4. Нерегульована продукція гормону високо диференційованою доброякісною пухлиною в межах продукуючої залози (гіпертиреоз при токсичній аденомі щитоподібної залози, персистуюча лакторея-аменорея при пролактиномі аденогіпофізу).

5. Метаболічний блок у взаємоперетвореннях гормонів може викликати надлишок проміжного гормонально активного продукту (при дефіциті 21-гідроксилази в корі наднирників замість мінералокортикоїдів утворюються надлишкові андрогени – сіль-втрачаючий синдром, гіперандрогенізм та вірілізація дівчат, макрогенітосомія і передчасне статеве дозрівання у хлопчиків).

Це були залозисті порушення. Синдром надлишкової ефективності дії гормонів можуть мати і позазалозисте походження. Причини:

1. Ектопічна автономна продукція надлишку гормону поза основних ендокринних залоз. Як правило вона пов'язана із злоякісними клітинами дифузної ендокринної системи (синтез АКТГ карциномами бронхів, серотоніну і ентеринних пептидів карциномами травної системи) чи нетипових для даних гормонів залоз (пухлини яєчників – тиреоїдні гормони).

2. Продукція надлишку активного гормону в непухлинних периферичних тканинах (гіперестрогенізм при ожирінні і печінковій патології, ендокринний гіпервітаміноз D при саркоїдозі із-за утворення макрофагами надлишку активного кальциферолу).

3. Ятрогенний надлишок гормонів чи їх аналогів при лікуванні чи самолікуванні (адреноміметики, тиреоїдні гормони, андрогени, кортикостероїди). Рослинні харчові продукти мають аналоги тваринних гормонів (солодка в лакриці – аналог альдостерону, альдостеронізм – артеріальна гіпертензія як наслідок).

4. Аутоантитіла до гормональних рецепторів периферичних тканин-мішеней можуть імітувати надлишкову дію відповідних гормонів (інсуліноміметичні антитіла).

5. Гіперчутливість до гормонів (ниркова до мінералокортикоїдів з низьким рівнем реніну та альдостерону).

6. Можливість появи стабільного позазалозистого надлишку гормону внаслідок порушень його транспорту та метаболізму (вторинний гіперальдостеронізм і набряки за голодування, печінковій недостатності та нефротичному синдромі при дефіциті альдостеронзв'язуючих білків плазми і недостатньому розпаді альдостерону в печінці. Але основна причина – зниження онкотичного тиску плазми крові).

Ендокринопатії можуть вражати одну ендокринну залозу (моногландулярні), але зустрічаються і плюригландулярні. Останні можуть бути:

1. Гіпоталамо-гіпофізарними (центральною). За такої етіології пліоригландулярне ураження є вторинним по відношенню до пангіпогітаризму (тиреодна, наднирникова недостатність і гіпогонадізм).

2. Аутоімунний пліоригландулярний синдром. За цього захворювання аутоантитіла вражають декілька залоз внутрішньої секреції, які мають схожі чи спільні антигенні домени (аутоімунний синдром Шмідта – інсулінозалежний цукровий діабет, аутоімунний тиреоїдит, гіпаратироз і гонадно-наднирникова недостатність). Якщо ми згадаємо стероїдогенез, то відмітимо що основний загальний попередник стероїдних гормонів прогестерон в першу чергу гідрокслюється за 17тою позицією. За наявності антитіл до 17 α -гідроксилази проблеми будуть з стероїдопродукуючими клітинами кори наднирників і гонад.

3. Рецепторна пліоригландулярна аномалія розвивається при дефекті частини гормональних рецепторів G-білків. Спостерігається неефективність дії багатьох гормонів на їх мішені (тиреотропного, паратгормону, гонадотропних).

Описані три різних пліоригландулярних спадкових синдроми, які характеризуються аномальною експресією онкогенів і неопластичними процесами в різних гормонпродукуючих клітинах (MEN-I синдром Вермера, IIa синдром Сіппля, IIb синдром Горліна (він же MEN-III) – від. англ. multiple endocrine neoplasiae).

Контрольні питання

1. Які існують типи гуморальних впливів? Наведіть приклади.
2. Що таке аутокринна, паракринна та юкстакринна дія?
3. Які основні функції гормонів?
4. Як класифікують гормони за хімічною будовою?
5. У чому відмінність між ефекторними, тропними гормонами та релізінг-факторами?
6. Що означає «регулятори високої, середньої та малої швидкості»?
7. Які спільні анатомо-фізіологічні риси ендокринних залоз?
8. Які групи ендокринних залоз виділяють за ембріональним походженням?
9. Чим відрізняється нервова регуляція від гуморальної?
10. Як взаємодіють ендокринна, нервова та імунна системи?

Ситуаційні задачі

Задача 1

Після введення гормону у тварини спостерігалось швидке підвищення рівня глюкози в крові та активація глікогенолізу в печінці. Біохімічно підтверджено зростання рівня цАМФ в гепатоцитах. Який механізм дії гормону реалізувався?

- А. Прямий вплив на транскрипцію генів
- Б. Система аденілатциклази
- В. Система гуанілатциклази
- Г. Тирозинкіназний механізм

Задача 2

У людини після прийому стероїдного препарату ефект розвинувся лише через кілька годин. Який механізм дії цих гормонів зумовлює таку повільність відповіді?

- А. Активація ферментів через мембранні рецептори
- Б. Зв'язування з цитоплазматичними рецепторами і вплив на транскрипцію
- В. Використання системи вторинних месенджерів
- Г. Взаємодія з поверхневими глікопротеїновими рецепторами

Задача 3

У культурі клітин печінки після додавання гормону зафіксовано: підвищення рівня цАМФ, активацію протеїнкінази А, розщеплення глікогену, підвищення рівня глюкози в середовищі. Який механізм дії цього гормону?

- А. Ядерний через внутрішньоклітинний рецептор
- Б. Система аденілатциклази
- В. Система гуанілатциклази
- Г. Тирозинкіназний

Задача 4

У культурі клітин спостерігається вплив сигнальних молекул, що виділяються сусідніми клітинами цього ж шару. Виявлено, що зміни відбуваються лише в найближчому мікрооточенні. Який тип міжклітинної взаємодії описано?

- А. Ендокринний

Б. Паракринний

В. Автокринний

Г. Інтракринний

Задача 5

У досліді гормон стимулював фосфоліпазу С, що призвело до активації ІФ₃/ДАГ (інозитол-3-фосфат/діацилгліцерол-сигнальної)-системи та вивільнення Ca²⁺ із внутрішньоклітинних депо. Який гормон міг діяти через цей шлях?

А. Інсулін

Б. Адреналін (через α₁-рецептори)

В. Тироксин

Г. Кортизол

Задача 6

При введенні пептидного гормону в експериментальну систему зафіксовано: активацію мембранного рецептора, зв'язування з G-білком і швидке підвищення рівня цАМФ. Який механізм реалізовано?

А. Система аденілатциклази

Б. Система гуанілатциклази

В. Система тирозинкінази

Г. Прямий ядерний механізм

Задача 7

У підлітка з ожирінням виявлено: високий рівень інсуліну у плазмі, відсутність зниження глікемії після його введення. Який механізм пояснює це явище?

А. Спадковий дефект синтезу інсуліну

Б. Периферична інсулінорезистентність через епігенетичне пригнічення експресії рецепторів

В. Дефіцит β-клітин підшлункової залози

Г. Блокада інсулінових рецепторів аутоантитілами

Задача 8

У пацієнта після тривалого прийому глюкокортикоїдів спостерігали ознаки ендокринопатії: ожиріння тулуба, гіпертонію, гіперглікемію. Який механізм пояснює розвиток цього стану?

А. Пухлина кори наднирників

Б. Аутоантитіла до рецепторів АКТГ

В. Ятрогенний гіперкортицизм

Г. Гіперчутливість до інсуліну

РОЗДІЛ 3. ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНА СИСТЕМА

«Гіпоталамус — це диригент безмовного оркестру, якого чує кожна клітина тіла.»

— Е. Шаррер, «Нейроендокринологія», 1954

3.1 Гіпоталамус

В першій половині ХХ століття на початку розвитку ендокринології як науки на терені Східної Європи панувало уявлення про пріоритет кори великих півкуль головного мозку в регуляції всіх функцій організму людини і тварин. Основоположник вчення про вищу нервову діяльність єдиний на той час лауреат Нобелівської премії з фізіології та медицини в Радянському союзі академік І.П. Павлов взагалі дуже скептично ставився до можливості будь-якої гуморальної регуляції вісцеральних функцій організму, не кажучи вже про поведінкові прояви. Він був засновником нервізму - вчення про пріоритет нервової системи в регуляції діяльності організмів людини і тварин. В 60х роках минулого століття настала «ера гіпоталамусу» - підгорбкової ділянки проміжного мозку. Архетипи поведінки людини, які пов'язані з харчовою, статевою, мимовільними формами рухової активності, емоціями, позитивними і негативними підкріпленнями дій і підтриманням температурного і метаболічного гомеостазу, контролюються лімбічною системою. Лімбічна система знаходиться на межі між стовбуром мозку і кінцевим мозком (лімб з латини означає «межа» чи «край») і включає палеокортекс (префронтальна кора, підмозолиста звивина, парагіпокампальна звивина та гачок) та субкортикальні лімбічні утворення - перетинку, параофлакторну ділянку, епіталамус, частину базальних гангліїв, морський коник, мигдалину. В середині цього лімбу лежить гіпоталамус - головний вихідний інформаційний канал лімбічної системи. Гіпоталамус об'єднує утворення, які розташовані вентрально (спереду) під дном III шлуночка мозку (рис. 3.1). Відповідно ембріональному розвитку гіпоталамус поділяється на два відділи: передній - зоровий (сірий бугор + лійка + гіпофіз + зоровий перехрест), і задній - нюховий (сосцевидні тіла + власне підгорбкова ділянка). Він з'єднаний із зоровим горбом (таламус), куди стікається і переключається сенсорна інформація, що стосується всіх видів чутливості (крім нюхової), з ретикулярною формацією, має двосторонній зв'язок із центрами автономної нервової системи в стовбурі мозку. Умовно передні ядра гіпоталамусу вважаються парасимпатичними («трофотропними»), задні - симпатичними («ерготропними»). Тому ще одна влучна назва гіпоталамусу - вищий вегетативний центр організму (хоча більш доцільно його називати «автономний», оскільки «вегетативна нервова система» в перекладі означає «нервова система рослин»; просто вона

регулює подібні до рослин функції - колообіг циркулюючих рідин, дихання, травлення тощо.)

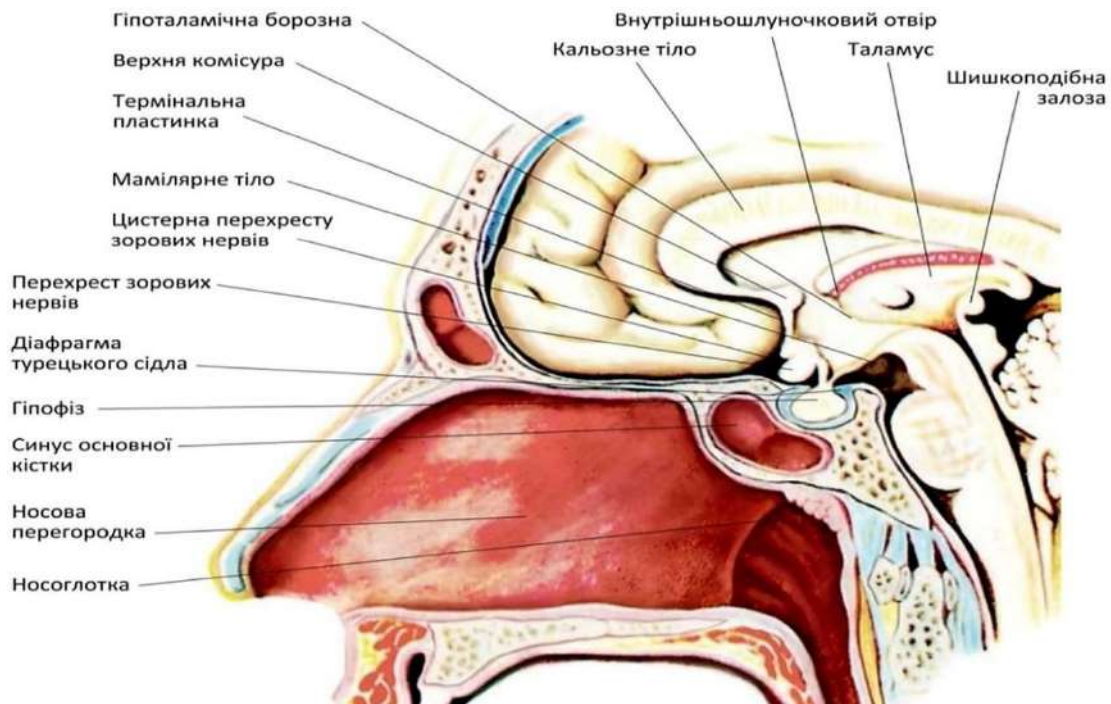


Рис.3.1. Анатомія і топографія гіпоталамуса, гіпофіза, епіфіза
За: Бондар П.М., Ендокринологія, 2017

В числі цих функцій є ендокринна. Так, рослини мають свої біологічно активні речовини - фітогормони. Гіпоталамус - відділ проміжного мозку, який відповідає за контроль установчих точок гомеостазу. В ньому є автономні центри, які зумовлюють термостатну установчу точку (центри терморегуляції - термогенезу та тепловіддачі), масостатну установчу точку (центри голоду і насичення), осмостатну установчу точку (центри спраги і діурезу), а також баростатичний та інші центри підтримання балансових констант організму. Крім того, гіпоталамус бере участь в регуляції статевої поведінки, чергування станів сон-бадьорість, емоцій, пам'яті тощо. Таким чином, унікальне положення гіпоталамусу і нейросекреторні потенції його нейронів роблять цей невеликий відділ мозку (всього 0,8 % від загального об'єму органу) головним нейроендокринним регулятором. Саме нейроендокринним тому, що гіпоталамус не був би вищим вегетативним центром, якщо б не брав участь в контролі ендокринної системи. Він синтезує власні нонапептидні регулятори, які виділяються в кровотік на рівні нейрогіпофізу, та регулює синтез і вивільнення в кров гормонів аденогіпофізу шляхом синтезу відповідних ліберинів і статинів (рис. 3.2). Гіпофіз слугує основним «інтерфейсом» гіпоталамусу у взаємодії з периферійними залозами внутрішньої секреції. В підгорбковій ділянці проміжного мозку гематоенцефалічний бар'єр дозволяє доступ регуляторів і

метаболітів в ЦНС забезпечуючи канал зворотного зв'язку між мозком і метаболізмом. Регуляторні утворення гіпоталамусу продовжують працювати навіть після відділення від вище розташованих відділів ЦНС, що свідчить про вирішальну роль гуморальних сигналів, які переносяться кров'ю, для роботи його сервомеханізмів.

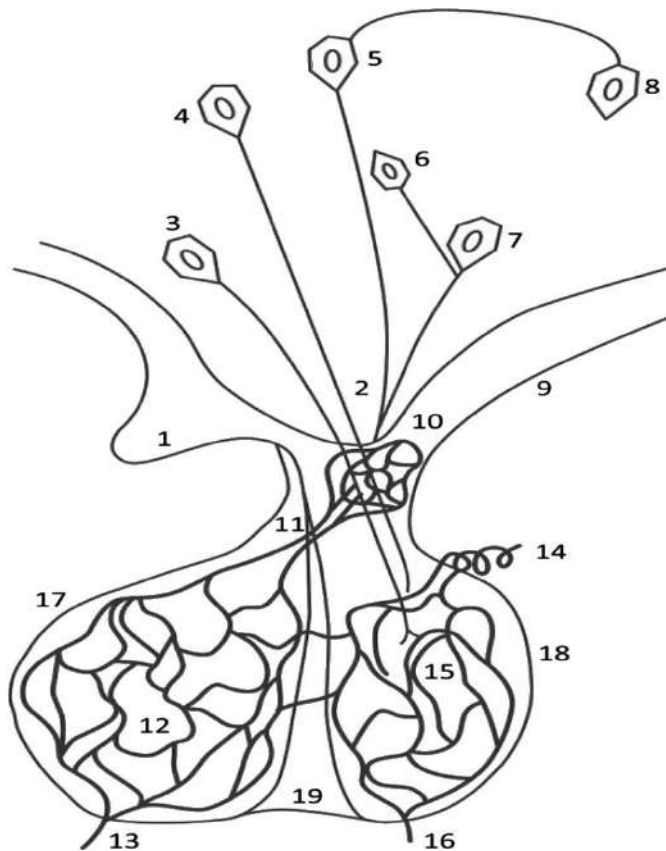


Рис. 3.2. Схематичне зображення гіпоталамо-гіпофізарного нейроендокринного комплексу. 1 - перехрестя зорових нервів; 2 III шлуночок мозку; 3 - нейросекреторна клітина надзорового ядра; 4 — нейросекреторна клітина пришлуночко-вого ядра; 5,6 — моноамінергічні нейрони; 7 — ней-росекреторна клітина гіпофізотропної ділянки гіпоталамуса, де синтезується рилізінг-гормон; 8- нейрон, що модулює активність моноамінер-гічного нейрона (В-ендорфін, ГАМК); 9 — серединне підвищення гіпоталамуса; 10 капілярна сітка серединного підвищення; 11 головні ворітні судини; 12 вторинна судинна сітка ворітної системи в аденогіпофізі; 13 венозний відтік від аденогіпофіза; 14 артерія; 15 судинна сітка нейрогіпофіза; 16 — венозний відтік від ней-рогіпофіза; 17 аденогіпофіз (передня частина); 18- нейрогіпофіз (задня частина); 19 — проміжна частина гіпофіза

За: Бондар П.М., Ендокринологія, 2017

Гіпоталамо-гіпофізарна нейросекреторна система являє собою вищий нейроендокринний комплекс організму, що координує ендокринну регуляцію метаболізму з роботою автономної нервової системи та інтегральними емоційно-поведінковими реакціями лімбічної системи.

Ця система складається із трьох важливих відділів:

- **гіпоталамусу**;
- **нейрогіпофізу** (серединне підвищення і власне задня частка гіпофізу):
- **аденогіпофізу** (передня частка і проміжна частка. Проміжна частка аденогіпофіза у дорослої людини тоненька, складається з псевдофолікулів та окремих клітин, відокремлена вузьким прошарком сполучної тканини від дистальної частки; виражена щілина між ними зберігається у плода, дітей до 1 року, вагітних та у тварин).

Туберальна частка аденогіпофіза — невелика структура, що складається з кількох рядів клітин у ділянці ніжки гіпофіза; розташована над діафрагмою sella. Хоча вона анатомічно невелика, її клітини містять рецептори до мелатоніну і беруть участь у фотоперіодичній регуляції гіпофіза.

Між гіпоталамусом і гіпофізом існують два функціонально різні шляхи. Туберо-інфундибулярний тракт забезпечує транспорт ліберинів і статинів (табл. 3.1) від нейронів аркуатного ядра та інших ядер гіпоталамуса до первинного капілярного сплетення серединного підвищення — звідти гормони потрапляють у портальну систему до аденогіпофіза. Гіпоталамо-гіпофізарний тракт (від супраоптичного та паравентрикулярного ядер) проходить через серединне підвищення і транспортує вазопресин та окситоцин безпосередньо до нейрогіпофіза, де вони накопичуються у тільцях Геррінга — аксональних розширеннях із нейросекреторними гранулами. Гліальні клітини нейрогіпофіза — пітуїцити (астроцити нейрогіпофіза) — регулюють вивільнення нонапептидів, змінюючи контакт між аксонними закінченнями і капілярами.

Таніцити — спеціалізовані клітини епендими дна третього шлуночка мозку, що відіграють ключову роль у двосторонньому транспорті: вони переносять молекули-сигнали з цереброспінальної рідини у портальне сплетення серединного підвищення та в зворотному напрямі, що дозволяє гіпоталамусу «зчитувати» склад ліквору і реагувати на метаболічні сигнали (лептин, глюкоза, гормони щитоподібної залози).

Таблиця 3.1

Гормони гіпоталамуса

	Гормони	Хімічна природа	Дія
Адено-гіпофізотропні гормони	Ліберини: тироліберин, гонадоліберин, кортиколіберин, соматоліберин	Пептиди (тироліберин - трипептид, гонадоліберин - декапептид і т.д.)	а) Потрапляючи в аденогіпофіз через його «чудову сітку», стимулюють (ліберини) або гальмують (статини) вироблення відповідних гормонів. б) Надають також різноманітні інші впливи - на емоції, поведінку, соматичні функції
	Статини: соматостатин, меланостатин пролактостатин		
Нейро-гормони (потрапляють у кров через задню частку гіпофіза)	АДГ (антидіуретичний гормон), або вазопресин	Циклічні нонапептиди (тобто містять по 9 амінокислотних залишків)	а) Підсилює реабсорбцію води в каналцях нирок б) викликає скорочення гладких м'язів у судинах
	Окситоцин		Стимулює скорочення а) міометрія матки, б) міоепітеліальних клітин молочних залоз, в) м'язів сім'яносних шляхів

3.2 Гіпофіз

Гіпофіз відомий з часів Клавдія Галена (II ст. н. е.), який вважав його фільтром для носового слизу. Не менш екзотичними були наступні уявлення про цей орган: А. Пікколоміні в XVI столітті описав його як пробку, яка затримує в мозкові життєвий дух; Вілізій бачив в ньому орган утворення цереброспинального ліквору чи лімфи; Мажанді (1847) - лімфовузол; в першій половині XX століття він вважався цілком нервовим утворенням. Але перші припущення про специфічну секреторну активність робилися ще починаючи з XVII століття (Літтре, Меккель, Марі, Перемежко, Михалкович).

Нижній мозковий придаток (гіпофіз) пов'язаний з гіпоталамусом ніжкою і знаходиться у фіброзній капсулі в заглибині основної (клиновидної, криловидної) кістки черепа - турецькому сідлі. Його вага не перебільшує 900 мг, але цей мікроорган відповідає за найскладнішу регуляцію обміну речовин, роботи периферичних залоз, росту, розмноження, поведінки (табл. 3.2). Розміри нижнього мозкового придатку: довжина - 8-10 мм,

ширина 0,2-0,5 мм, висота - 5-6 мм. При вагітності він значно збільшується, після пологів до вихідних розмірів не повертається. Він складається з ембріонально різнорідних частин - нейрогіпофізу, який по суті є частиною гіпоталамусу, яка в ембріогенезі опускається на зустріч аденогіпофізу, який походить із карману Ратке - вип'ячування покришки ротоглоткової ектодерми. Крім того, виділяють ще Lobus anterior і Lobus posterior, які теж мають різне походження. Але в контексті даної роботи вони не релевантні. Таким чином утворюється складний орган, який об'єднаний спільною судинною системою і капсулою та відділений зверху від основи мозку виростом твердої мозкової оболонки - діафрагмою турецького сідла. Надійність захисту гіпофізу відображає його унікальну роль в організмі. Гіпоталамічні нонапептиди (вазопресин, окситоцин) потрапляють в нейрогіпофіз шляхом аксонального транспорту.

Гіпоталамічні рилізінг-фактори потрапляють в аденогіпофіз по портальній системі кровообігу, яка включає капілярну сітку в гіпоталамусі, яка приймає ці регулятори від дрібноклітинних нейронів. В області цієї капілярної сітки підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру дає можливість метаболічним і гормональним сигналам крові досягати нейросекреторних гіпоталамічних клітин і модулювати їх секреторні відповіді. Подалі йдуть короткі та довгі збірні вени воронки. Наприкінці їх є друга капілярна сітка, яка дифузно розподілена в межах аденогіпофізу, де і знаходяться клітини-мішені для рилізінг-факторів. Венозні судини від аденогіпофізу ведуть через нейрогіпофіз в гіпофізарні вени і кавернозний синус, а далі - в системний кровотік.

Портальна система гіпофізу має найвищий рівень портального кровотоку - 10 мл/г тканини/хв. В силу унікальності колатералей в цьому органі навіть тромбоз однієї з гіпофізарних артерій не викликає його інфаркту.

Таблиця 3.2

Гормони гіпофіза

	Гормони	Хімічна природа	Дія
Передня частка гіпофіза (аденогіпофіз): гонадотропні гормони	ФСГ (фолікуло-стимулюючий гормон)	Білки з мол. масою -30.000 Да, містять а- і в-субодиниці	Стимулює а) у яєчниках – зростання фолікулів; б) у сім'яниках зростання сім'яних каналців та сперматогенез
	ЛГ або ІКСГ (лютеїнізуючий або інтерстиціальні клітини стимулюючий гормон)		Стимулює а) в яєчниках остаточне дозрівання одного з фолікулів та секрецію естрогенів; б) у сім'яниках - секрецію тестостерону

	Гормони	Хімічна природа	Дія
	ЛТГ (лактотропний або лютеотропний гормон, пролактин)	Білок з мол. масою 23.500 Да	Стимулює а) вироблення прогестерону жовтим тілом яєчника, б) секрецію в молочних залозах
Передня частка гіпофіза: негонадо-тропні гормони	ТТГ (тиреотропний гормон)	Білок: 28300 Да, 2 субодиниці	Стимулює утворення і секрецію гормонів щитоподібної залози (тироксину та ін.)
	АКТГ (Адренокортико-тропний гормон)	Поліпептид: 39 амінокислотних залишків	Стимулює утворення гормонів у двох зонах кори надниркових залоз: а) у пучковій зоні глюкокортикоїдів; б) у сітчастій зоні андрогенів
	СТГ (Соматотропний гормон, гормон росту)	Білок з мол. масою 21.000 Да	Стимулює ріст тіла (або його частин) рахунок посилення а) синтезу білків і б) розпаду жирів
Проміжна доля	МСГ (меланоцито-стимулюючий гормон)	поліпептид; 2 форми: а - 13 амінокислот, в-22 амінокислоти	Стимулює в меланоцитах синтез меланіну (але не викликає утворення нових меланоцитів)
	Ліпотропін	Поліпептид	Стимулює звільнення жирних кислот з депо

Шляхи впливу мозку на метаболізм

Мозок може впливати на метаболізм трьома шляхами:

Парагіпофізарна (поза гіпофізом) нервова регуляція діє за схемою: гіпоталамус - медіальний пучок переднього мозку - симпатичні (бокові роги в шийному, грудному, поперековому відділах спинного мозку) і парасимпатичні (середній і задній мозок, крижовий відділ спинного мозку) нервові центри - черепно-мозкові та спинномозкові нерви - ефекторні органи. Пряму іннервацію, яка впливає на метаболізм, отримують печінка, жирова тканина, шлунково-кишковий тракт, підшлункова залоза та острівці Лангерганса, щитоподібна і паращитоподібні залози, мозковий шар наднирників, кістки.

Парагіпофізарна гуморальна регуляція використовує напрямок гіпоталамус - потік цереброспинальної рідини - вени кінцевої пластинки - системний кровоток. Гіпоталамічні і гіпофізарні гормони таким шляхом можуть досягати спинномозкового каналу. Вважається, що системний вплив кортиколіберину в вигляді пригнічення харчової поведінки і активації рухової йде за участі цереброспинального лікворного транспорту. Також

частина гіпоталамічних гормонів може проходити в системний кровоток із портальної системи через гілки верхньогіпофізарної артерії. Але зазначений шлях транспорту є недостатньо вивчений.

Трансгіпофізарна гуморальна регуляція є, можна так сказати, «класичною», тому що найбільш досліджена. Забезпечується вона ліберинами і статинами дрібнозернистих нейронів гіпоталамусу крізь портальну систему в аденогіпофізі, а також включає секрецію крупнозернистими нейронами гіпоталамічних нонапептидів і вивільнення їх в кров в межах нейрогіпофізу. Цим шляхом регулюється діяльність кори наднирників, щитовидної, статевих і молочних залоз, координуються ростові та анаболічні процеси, стан жирової тканини, водно-сольовий метаболізм. Є істотний вплив гіпоталамо-гіпофізарної системи на поведінкову активність людини і тварин, про що буде зазначено при описанні функцій окремих гормонів. Логічно, до них і треба перейти.

3.2.1 Фізіологія і патологія нейрогіпофіза

Нонапептиди гіпоталамусу (вазопресин, окситоцин). Крупноклітинні секреторні нейрони гіпоталамусу зосереджені в супраоптичному і паравентрикулярному ядрах, а також в преоптичній ділянці. Можливо термінологія є складною, вибачаємося (то що оптичне належить до перехресту зорових нервів, вентрикулярне належить до III шлуночку мозку, навколо якого розташований проміжний мозок - епіталамус, таламус, гіпоталамус). Зазначені клітини синтезують рибосомальним шляхом важливі нонапептиди (нона - 9 амінокислот) вазопресин (рис. 3.3) (супраоптичне ядро) та окситоцин (паравентрикулярне ядро) (табл. 3.3). Синтезуються нонапептиди в комплексі з нейрофізінами II (з вазопресином) та I (з окситоцином). Після аксонального транспорту за дією спеціальних протеаз нейрофізіни відщеплюються, готові гормони в області нейрогіпофізу пакуються в гранули і виділяються в системний кровотік. Останній процес є кальційзалежним.

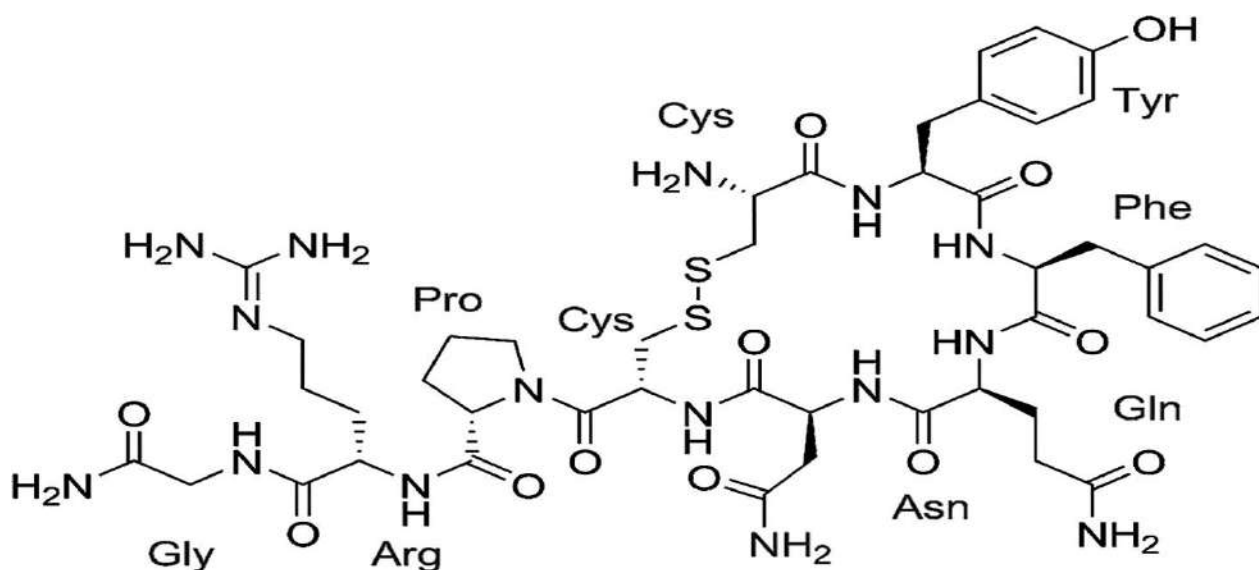


Рис. 3.3. Хімічна структура вазопресину
3a URL: [https://en.m.wikipedia.org/wiki/Vasopressin_\(medication\)](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Vasopressin_(medication))

Зазначимо, що синтез вазопресину та окситоцину в нейрогіпофізі не відбувається. Синтез - супраоптичне і паравентрикулярне ядра гіпоталамусу, вивільнення в кров - нейрогіпофіз.

Таблиця 3.3

Ефекти нонапептидних гормонів гіпоталамусу

Структури та функції	Ефект вазопресину	Ефект окситоцину
Реабсорбція H ₂ O нирки	Сильно активує	0,5% від ефекту вазопресину
Артеріальний тиск	Підвищує при високих концентраціях	Злегка знижує
Коронарні артерії	Звужує	Злегка розширює
Стрес	Сильна КРФ-подібна активність	Трохи посилює ефект КРФ
Перистальтика кишечника	Стимулює	Не впливає
Скорочення матки	Стимулює	Потужний стимулятор
Виділення молока	Злегка стимулює	Основний стимулятор

Структури та функції	Ефект вазопресину	Ефект окситоцину
Ейякуляція сперми	Злегка стимулює	Сильно стимулює
Шкірні та м'язові судини	Звужує	Розширює
Метаболічна дія	Значно стимулює ліпогенез в адипоцитах. Антикетогенна дія	Сильний активатор гліюконеогенезу, гліколізу, глікогенолізу та окислення жирних кислот у печінці. Злегка підвищує ліпогенез в адипоцитах . Антикетогенна дія
Тромбоцити	Активатор адгезії, агрегації, тромбогенезу у великих концентраціях	Не впливає
Клітинний імунітет	Не впливає	Активує
ЦНС	Підсилює пам'ять, навченість, тривогу	Знижує реакцію біль

ФІЗІОЛОГІЯ І ПАТОЛОГІЯ ВАЗОПРЕСИНОГЕНЕЗУ

Вазопресин максимально синтезується вночі, мінімально - вдень.

Основні його функції - звуження кровоносних судин за умов зниження артеріального тиску та сприйняття реабсорбції води в нирках, тому він ще називається антидіуретичним гормоном (АДГ). Зрозуміло, що ці два зазначених процесів зумовлюють стабілізацію системного тиску крові. Недаремно вазопресин належить до механізмів тривалої дії регуляції стану серцево-судинної системи організмів людини і тварин.

Стимулюють вазопресиногенез гіпотензія (падіння артеріального тиску), гіповолемія (зниження об'єму циркулюючої крові), гіперосмоляція (збільшення осмотичного тиску плазми крові хоча б на 2%), нудота, блювотний рефлекс, паління, медіатор спраги ангіотензин II, біль, стрес. Зрозуміло, що всі ці стани детермінують стабілізацію артеріального тиску та збереження водних ресурсів організмом. Встановлений також стимулюючий вплив на продукцію АДГ ацетилхоліну через Н-холінорецептори та нейропептиду Y безпосередньо в гіпоталамусі. Гіперволемія, невагомість, охолодження, споживання етилового спирту, гіпноз, гіперкапнія (підвищення рівня вуглекислоти в крові), пірнання під воду гальмують виділення АДГ (тому купання іноді супроводжується небажаною активацією сечовиділення).

Метаболічна дія вазопресину обумовлена його впливом на V1 та V2-рецептори, причому другі більш чутливі, тобто активуються за меншої концентрації гормону. V-рецептори асоційовані з G-білком, пострецепторний механізм реалізації вазопресинового сигналу є типовим для

цього різновиду рецепторів і включає стимуляцію аденілатциклази і протеїнкіназ (переважно для V2-рецептора), фосфатиділ-інозитолового обміну (переважно для V1-рецептора), кальцій-кальмодулінової взаємодії та простагландинного синтезу в клітині-мішені.

Основний V2-опосередкований ефект АДГ - посилення реабсорбції води (але не електролітів!) в дистальних каналцях і збирних трубках нефронів. Вазопресин спроможний забезпечити реабсорбцію води до 13% всієї первинної сечі. Ще за часів навчання в університеті одного з авторів даної роботи вважалося що АДГ збільшує проникність міжклітинних проміжків трубок для води за рахунок стимуляції активності місцевої гіалуронідази. На сьогодні відомо, що АДГ сприяє активації цитоскелету епітеліоцитів нирок і фосфорилуванню мембранних білків, в результаті чого на люменальній частині подоциту формується канал-переносник для води (ефект аквапорину-2). Перший аквапорин був відкритий в 1988 році лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини (2003 р.) П. Егром. Аквапоринів (АП) існує ціла родина (біля 200, у ссавців експресуються АП0 - АП10). Будова АП дозволяє їм утворювати гідрофобні гомотетрамери, які здатні пропускати воду і відштовхувати катіони та аніони. Аквапорини 3, 7, 9 та 10 здатні ще й пропускати сечовину та гліцерин. АП2 - унікальний посередник ефекту АДГ на дистальні каналці і збірні трубочки нефронів людини. Затримка експресії АП2 в нирках викликає фізіологічну поліурію новонароджених.

Як єдиний гормон, який здатний стимулювати ниркову реабсорбцію води без затримки натрію, АДГ в екстремальних ситуаціях забезпечує максимальну економію водних і волемічних ресурсів організму. Еволюційно це можна пояснити тим, що більшість тривожних ситуацій закінчується кровотечею. Вазопресинова відповідь особливо важлива при травмах, крововтраті та дегідратації.

Недостатність АДГ часто призводить до нецукрового сечовипускання (латиною: *diabetes insipidus* - буквально: «діабет без смаку») - синдрому гіпотонічної поліурії, яка викликана нездатністю реабсорбувати воду і концентрувати сечу внаслідок недостатності ефективності вазопресинового механізму. Нецукровий діабет (НД) зустрічається у 0,5% всіх ендокринних хворих, частіше всього підлітків та молодих людей. Є два основних етіологічні різновиди НД: центральний і периферичний.

Центральний НД - результат порушення секреції і синтезу вазопресину. Він викликаний ураженням гіпоталамусу чи гіпофізу. Може бути спадковим - аутосомно-рецесивною формою, яка спостерігається ізольовано чи в структурі синдрому Вольфрама (НД + цукровий діабет + атрофія зорового нерва + глухота + вестибулярні порушення). Етіологія центрального набутого НД включає пухлини гіпоталамо-гіпофізарної системи, гранульоми, травми і запалення. Центральні форми НД не завжди є необерненими, а можуть зникати внаслідок регенерації і нормалізації АДГ-продукуючих структур.

Периферичний НД може бути нефрогенним, тобто пов'язаним із нездатністю нирок відповідати на АДГ за нормальних і підвищених його концентрацій в крові. Може викликатися рецепторними і постерцепторними дефектами V2-рецепторів нирок, дефектами експресії АП-2, ураженнями клітин-мішеней АДГ. Відома аутоімунна форма периферичного НД, яка викликана наявністю аутоантитіл до самого АДГ. Аутоантитіла порушують транспорт гормону і викликають його прискорену інактивацію в печінці, нирках і плаценті.

Загальними ознаками будь-яких форм НД є порушення водно-сольового обміну і супутніми неврологічними порушеннями, які можуть бути детерміновані первинними внутрішньомозковими процесами чи виникати внаслідок внутрішньоклітинної дегідратації. Внаслідок втрати води без натрію розвивається гіпотонічна поліурія. Екскреція води збільшується до 3-6 л (в нормі - 1,5 л), але може бути і до 18 л на добу. Одночасно поступово підвищується осмолярність міжклітинної рідини і плазми. Хворі відчувають спрагу і споживають багато рідини (полідіпсія). Особливо вони намагаються вгамувати спрагу льодяною водою, що можна пояснити як відображення зв'язку між вазопресиновими і терморегуляторними центрами в гіпоталамусі. У дітей НД може дебютувати нічним енурезом, іноді з гіпертермією і втратою ваги. Якщо хвора людина має можливість регулярно задовольняти спрагу, її стан компенсується. Але у неспроможних і безсвідомих хворих перебіг НД утруднений. Гіперосмолярність міжклітинної рідини призводить до дегідратації і порушення форми нейронів. Характерно, що осмотично активні речовини не викликають такого порушення, якщо можуть вільно проходити крізь плазматичну мембрану клітини як, наприклад, сечовина. Але хлорид натрію (за НД) і глюкоза (за цукрового діабету) такої можливості не мають і «витягують» воду з нейронів та інших клітин. Швидке підвищення осмолярності плазми при гострому НД у немічних хворих особливо небезпечно (до гіперосмолярної коми).

В 1933 році видатний румунський лікар і ендокринолог Костянтин Пархон першим описав синдром неадекватно-надлишкової продукції вазопресину. В сучасній європейській науковій термінології застосовується назва гіпергідролексичний синдром чи нецукровий антидіабет. За океаном він називається синдромом Шварца-Баттера, але відкритий він був цими поважними дослідниками на 44 роки пізніше (1967 р.). Порушення представляє собою патологічну гіпергідратацію організму внаслідок автономної чи нерегульованої продукції АДГ. Як ми визначали раніше, патогенною може бути не тільки недостатність гормону, але і його надлишок.

Етіологія гіпергідропероксичного синдрому перш за все пов'язана із вазопресинами. Часто це автономні ектопічні (не на своєму місці) джерела АДГ. Все, що закінчується на -ми - це неоплазії, тобто пухлини (аденоми, гліоми тощо). Вазопресин може синтезуватися в клітинах дрібноклітинного

бронхогенного раку легень, в карциномах ШКТ, сечовивідних шляхів, підшлункової залози і простати, пухлинах імунокомпетентних органів. Можливі пухлини гіпоталамусу. Гіперстимуляцію вазопресинпродукуючих нейронів можуть викликати деякі лікарські препарати і хімічні речовини (хлорпропамід, фенотіазини, трициклічні антидепресанти, деякі алкалоїди, нікотин, дихлофос тощо). Причиною може бути ятрогенне (лікувальне) передозування самим АДГ. Причинами синдрому Пархона можуть бути енцефаліти, менінгіти, місцеві абсцеси та негормонотворюючі пухлини мозку.

Патогенетично синдром гіперпродукції АДГ характеризується гіперволемією і гіпонатріємією. Гіперволемія подавляє продукцію альдостерону, що посилює гіпонатріємію. Набряків не спостерігається, оскільки вода переходить в клітини. Сеча концентрована, діурез нестабільний. Гіпервазопресинемія може мати власні ефекти в ЦНС. Хворі тривожні, подразливі, схильні до стресу. Картина власне водного отруєння включає головний біль, запаморочення, анорексію, нудоту, дезорієнтацію, сонливість, слабкість, психічну «завантаженість». В тяжких випадках - аритмія, міоклонус, судоми, кома.

АДГ, як про це прямо свідчить друга назва гормону («вазо» - судина, «прес» - тиск), є важливим регулятором кровообігу, особливо при стресі, шоці, колапсі. Вазопресин (через V1-рецептори) є потужним вазоконстриктором для судин шкіри та м'язів. Вазопресинові рецептори в каротидних синусах роблять барорецептори більш чутливими для коливань системного артеріального тиску. Це вже включає миттєві короточасні механізми нормалізації (а конкретно підняття) тиску крові. Відповідно, роль вазопресину в патогенезі стресорної гіпертензії очевидна. Надвисокі концентрації вазопресину в преагональних станах здатні значно змінити реологічні властивості крові в вигляді посилення тромбогенної активності, посилення активації фактора Віллебранда на ендотеліоцитах судин і вивільнення печінкою VIII фактору зсідання. Це сприяє посиленій гемкоагуляції. ДВЗ-синдром (синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання) регулярно супроводжується надвисокими рівнями АДГ.

Окрім антидіуретичної та вазоконстрикторної дії, вазопресин має виражені гепатотропні властивості, що значно розширюють уявлення про його біологічну роль. Як метаболічний гормон, він здатний змінювати напрямок обмінних процесів залежно від енергетичного стану організму: у голодних тварин стимулює печінковий гліюконеогенез, у ситих – гліколіз. В обох випадках гормон гальмує синтез і прискорює розпад глікогену, забезпечуючи швидку мобілізацію енергетичних ресурсів.

Під дією вазопресину посилюється гіперглікемія, обумовлена активацією кори надниркових залоз, а також підвищується здатність печінки захоплювати та окислювати жирні кислоти з наступною їх етерифікацією. Важливим є його захисний вплив на вуглеводний і ліпідний обмін у

стресових ситуаціях: АДГ запобігає кетогенному ефекту глюкагону, продукція якого у стресі зростає, та чинить інсуліноподібну дію на жирову тканину. Це проявляється стимуляцією ліпогенезу, посиленням захоплення глюкози адипоцитами та «вилученням» з плазми надлишку неестерифікованих жирних кислот, що призводить до їх тривалого зниження в крові.

Завдяки такій комплексній метаболічній дії вазопресин виступає не лише регулятором водно-сольового балансу, але й важливим адаптаційним фактором, який підтримує енергетичну стабільність організму в умовах стресу та екстремальних впливів.

ФІЗІОЛОГІЯ І ПАТОЛОГІЯ ОКСИТОЦИНОГЕНЕЗУ

Окситоцин теж є нонапептидом (рис. 3.4).

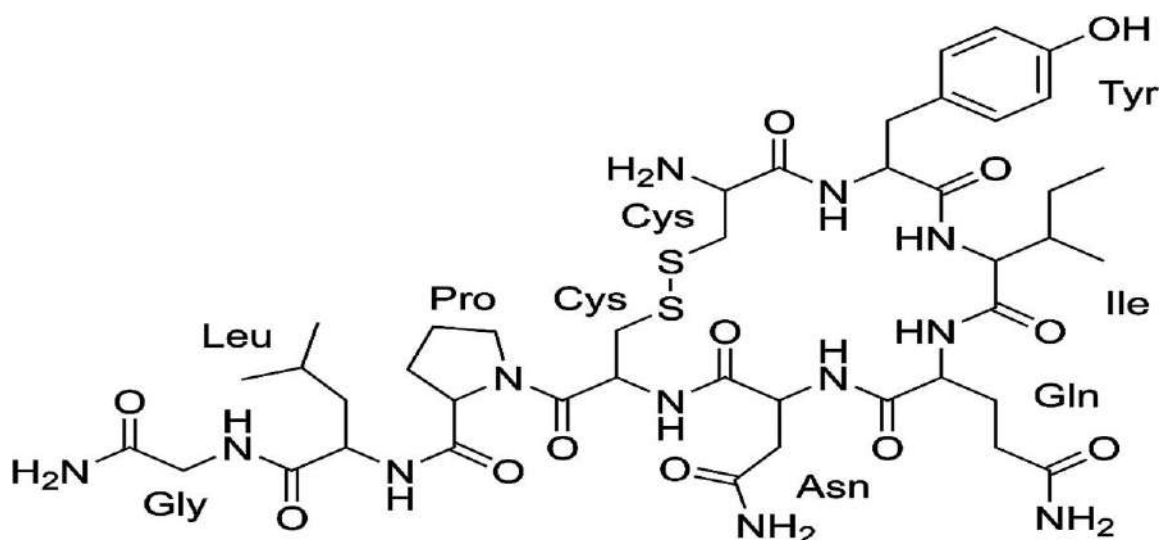


Рис. 3.4. Хімічна структура окситоцину
3a URL <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Oxytocin>

Він має не менше метаболічних ефектів ніж більш знаменитий споріднений з ним гормон. Як було зазначено, біль є загальним стимулятором, а алкоголь - інгібітором синтезу і вивільнення нонапептидних регуляторів в гіпоталамусі та нейрогіпофізі. Специфічно і найбільш потужно секрецію окситоцину стимулюють нейроендокринні рефлекс, які активуються розтягненням матки і піхви, а також механічними впливами на соски молочних залоз. У чоловіків вона стимулюється при еякуляції. Ці сигналами разом з естрогенами активують утворення окситоцину не зачіпаючи вазоресиноутворення. Гіперосмолярність міжклітинної рідини не значно посилює утворення окситоцину. Стрес характеризується окситоцин-ліберуючою дією. На відміну від АДГ у окситоцину не відмічено добового

ритму секреції. У жінок під час овуляції його рівень в крові може вирости в 3-4 рази, при лактації - в 8-10 разів, при пологах - на короткий час в 20-50 разів. Окситоциновий рецептор належить до тієї ж групи, що і вазопресиніві. Але їх активація призводить до зниження рівня внутрішньоклітинного цАМФ. Можливо вплив окситоцину опосередковується внутрішньоклітинними іонами кальцію і відкриттям іонних каналів на мембранах клітин-мішеней.

Окситоцин посилює скорочення матки при пологах з моменту розтягнення пологових шляхів, прискорює перебіг пологів і відходження посліду (рефлекс Фергюсона). В середині ХХ століття при тяжких пологах використовувався фармакологічний засіб «Пітуїтрин». По суті це була витяжка з гіпофізів свійських тварин (гіпофіз латиною ще називається *Glandula pituitaria*). Препарат вміщував десятки біологічно активних речовин, в тому числі і окситоцин. Зараз, звичайно, при полегшенні пологової активності використовують більш чисті синтетичні речовини. Але треба зазначити, що запускати пологи окситоцин не може. Синергічну дію на матковий ефект окситоцину проявляють естрогени. Для рефлексорної екскреції грудного молока окситоцин є необхідним. Він активує міоепітеліальні клітини протоків молочних залоз, що призводить до підвищення в протоках тиску і, відповідно, виділенню (але не синтезу!) грудного молока. Цими ефектами визначається клінічне застосування окситоцину як лікарського засобу.

Окситоцин має в нирках слабкий вазопресиноподібний ефект, але істотно стимулює кровоток і фільтрацію в кортикальних нефронах. Метаболічно він має інсуліноподібний ефект на жирову тканину в вигляді активації ліпогенезу, захвату глюкози і вільних неестерифікованих жирних кислот з плазми крові. Окситоцин знижує відповідь ЦНС на біль, що має фізіологічне значення при пологах. Є свідчення, що даний гормон стимулює клітинний імунітет. Окситоцин здатний блокувати продукцію ендогенного пірогену в моноклеарах, спричиняючи антипірогенний ефект, тобто блокувати підвищення температури тіла при дії пірогенів. Окситоцин розщеплюється в крові ферментом окситоциназою. Можливо, що в патогенезі передчасних пологів чи їх затримки відіграють певну роль порушення як секреції окситоцину, так і ступінь його розщеплення окситоциназою. Не виключена роль цього гормону у розвитку дискінезії жовчних шляхів.

Крім окситоцину і вазопресину з задньої частини гіпофізу синтезується споріднений з ними нейропептид когерин, який стимулює *in vitro* у тварин в експериментальних умовах ритмічні перистальтичні скорочення кишківника. Достовірно про його функції *in vivo* у людей не відомо.

3.2.2 Фізіологія і патологія аденогіпофіза

Аденогіпофіз складає до 75 % маси тіла нижнього мозкового придатка, включає його передню долю та гіпофізарну щілину (проміжну долю, яка зливається з передньою). Аденогіпофіз є місцем синтезу тропних і деяких інших білкових гормонів, які керують діяльністю периферичних ендокринних залоз, ростовими та анаболічними процесами, метаболізмом, розмноженням, поведінкою. В аденогіпофізі є 6 типів клітин:

- Соматотрофи (40-50 % аденогіпофізарних клітин), які належать до ацидофілів (забарвлюються кислими барвниками), локалізуються в основному латерально, виробляють гормон росту (соматотропний, СТГ).
- Лактотрофи (до 20 %, при вагітності, лактації - більше половини), ацидофільні, знаходяться зовні від соматотрофів, виробляють пролактин.
- Тиротрофи (6 %), багатокутні за формою, локалізовані в переднемедіальній частині аденогіпофізу, базофільні (забарвлюються лужними барвниками), виробляють тиреотропний гормон (ТТГ).
- Гонадотрофи (3-4 %), округлої форми, локалізуються переважно в глибоких латеральних частинах залози, базофільні, продукують гонадотропні гормони - фолікулостимулюючий (ФСГ) та лютеїнізуючий (ЛГ).
- Кортиколіпотрофи (15-20 %), мають червоні гранули, скупчені в медіальній частині аденогіпофізу, базофільні, продукують проопіомеланокортин (ПОМК), який є загальним пептидним попередником, що вміщує в своїх 265 амінокислотах повні послідовності декількох гормонів - двох меланоцитстимулюючих, адренкортикотропного (АКТГ), двох ліпотропінів, кортикотропінподібного проміжного поліпептиду, опіоїдних регуляторів - трьох ендорфінів, динорфінів, енкефалінів.
- Хромофоби (до 21 %) мають невелику кількість гранул, не забарвлюються, не вміщують тропних гормонів. Серед них можуть бути як незрілі, так і виснажені клітини. Не виключена продукція в окремих хромофобах якихось гормональних речовин - факторів роста тощо.

Встановлена продукція в межах аденогіпофізу еритропоєтину, соматомедину С і основного фактору росту фібробластів, але мало що відомо про їх секрецію в системний кровотік і клітинні джерела.

Секреторні клітини аденогіпофізу виробляють свої гормони на полісомах гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, пакують їх в комплекси Гольджі, секреція йде шляхом екзоцитозу.

Отже, аденогіпофіз виробляє близько двох десятків гормонів, які істотно впливають на метаболізм організму чи прямо на тканини органів, чи опосередковано через зміну активності периферичних залоз внутрішньої секреції (тропні гормони) (рис. 3.5). Але, як ми зазначили раніше, найвищим вегетативним регуляторним центром є гіпоталамус. Невже аденогіпофіз «вислизає» з під гіпоталамічного контролю? Звичайно, ні. Гіпоталамічні дрібноклітинні нейрони аркуатного, перивентрикулярного, вентромедіального і, частково, паравентрикулярного та супраоптичного ядер

синтезують (частково нерибосомальним шляхом) і виділяють стимулятори секреції гіпофізарних тропних гормонів - ліберини (рилізинг-фактори), а також інгібітори секреторної діяльності аденогіпофізу - статини (інгібітінг-фактори). Раніше вважалося, що для кожного аденогіпофізарного гормону є пара контрарегулюючих факторів, але дійсність є більш економною. Наприклад, якщо для більшості тропних гормонів є стимулюючі фактори (ліберини), то для пролактину є тільки гіпоталамічний інгібітінг-фактор. Тому, при перерізці гіпоталамо-гіпофізарної ніжки з'являються явища пангіпітуатризму (загального зменшення гормонів аденогіпофіза) на фоні пролактемії. Хоча питання про відсутність пролактоліберинової активності в гіпоталамусі залишається відкритим (див. далі).

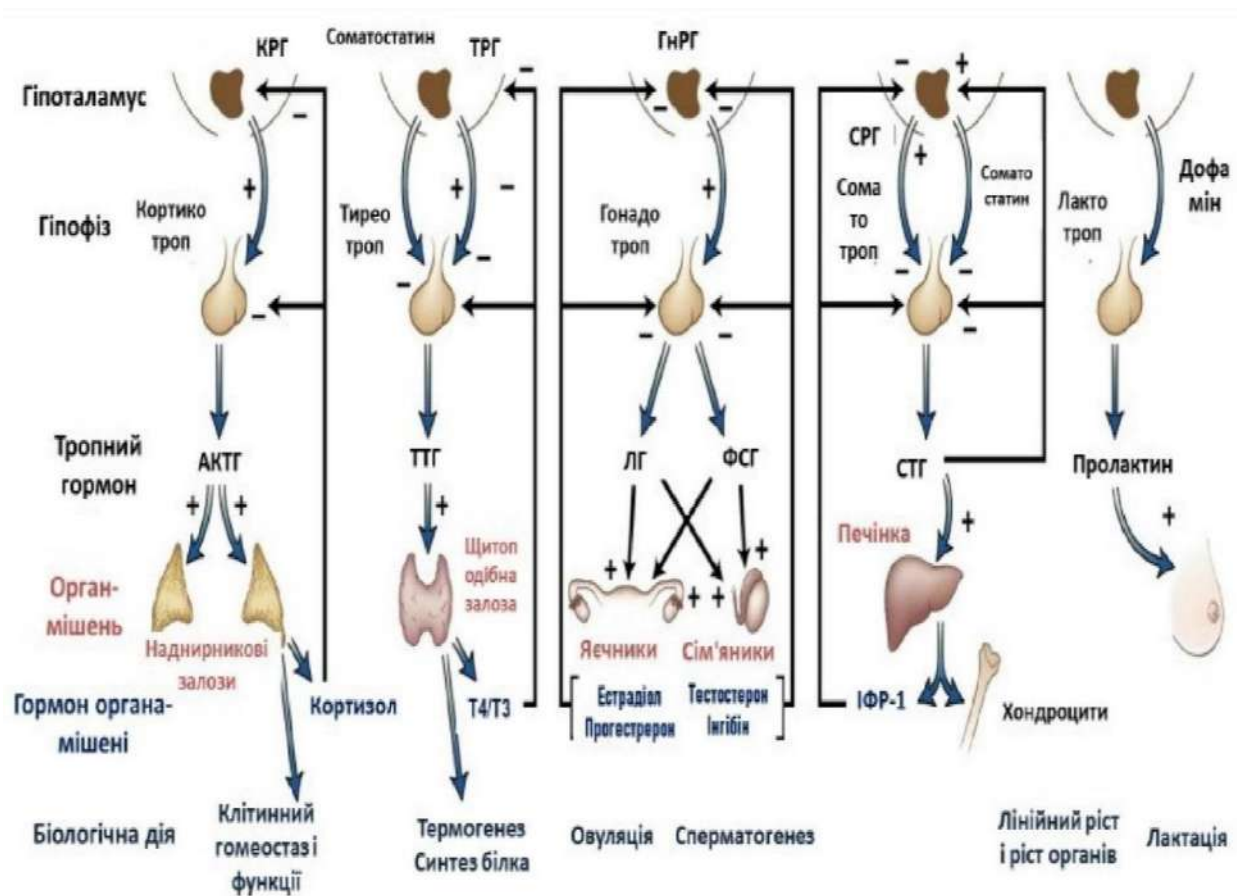


Рис. 3.5. Контроль осей органів-мішеней гіпоталамус-гіпофіз. КРГ – кортикотропін-рилізинг гормон; АКТГ – адренотропний гормон; кортикотропін-рилізинг-гормон; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; СТГ – соматотропний гормон; СРГ – соматотропін-рилізинг-гормон; ГнРГ – гонадотропін-рилізинг-гормон; ІФР – інсуліноподібний фактор росту; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; Т3 – трийодтиронін; Т4 – тироксин; ТРГ – тиреотропін-рилізинг-гормон; ТТГ – тиреотропін-стимулюючий гормон

За: Melmed S., 2003

Дещо детальніше про гіпоталамічні рилізінг-фактори зазначимо наступне.

Кортиколиберин (кортикотропін-релізінг фактор, КРФ) був відкритий перший з даної групи регуляторів в 1955 році (хімічна формула - 1983 р.). Секретується гіпофізотропними нейронами переважно паравентрикулярного ядра. Невелика кількість таких клітин знаходиться також в дугоподібному, дорсомедіальному і вентромедіальному ядрах гіпоталамусу. КРФ є поліпептидом з 41 амінокислотного залишку, біологічна активність зосереджена в фрагменті 15-41. Утворюється з прогормону із 196 амінокислотних залишків. Період напівжиття КРФ в плазмі крові близько 60 хв. Ген кортиколиберину локалізований на 8 хромосомі. Окрім гіпоталамуса КРФ міститься в корі великих півкуль, де він виконує функцію нейротрансмітера при різних стресових впливах. Кортиколиберин активує вивільнення адренкортикотропного гормону (АКТГ) і інших гормонів з спільного попередника - проопіомеланокортину (ПОМК). Цей процес пригнічується за принципом зворотного зв'язку глюкокортикоїдами. Ще швидкість вивільнення і синтезу кортиколиберину пригнічують вазопресин, ГАМК (гама-аміномасляна кислота), опіоїди, речовина. Стимулюють ці процеси адреналін, норадреналін, ацетилхолін, серотонін, ангіотензин II тощо.

Соматоліберин був виділений з гіпоталамусу в 1964 році, хімічна формула встановлена в 1981 році. Синтезується в дугоподібному (аркуатному) і вентромедіальному ядрах гіпоталамусу. Молекула соматоліберину в ЦНС має 44 амінокислотних залишка, біологічна активність в фрагменті 1-29. В сироватці крові соматоліберин представлений формою з 40 амінокислот. Період напівжиття соматоліберину в крові становить близько 7 хв. Ген гормону локалізований на 20 хромосомі. При одноразовому введенні соматоліберин збільшує вміст соматотропного гормону в крові більш ніж у 20 разів. Соматоліберин застосовують для лікування хворих на гіпоталамо-гіпофізарний нанізм. Стимулюють виділення соматоліберину серотонін, ендорфіни, норадреналін.

Соматостатин був виділений із гіпоталамуса вівців і хімічно ідентифікований в 1973 році. Є декілька форм гормону: із 14 амінокислот в ЦНС, із 28 - в травному тракті, зокрема в D-клітинах підшлунковій залози, шлунка, вузлах метасимпатичної нервової системи і товстому кишківнику. Ген, відповідальний за синтез регулятора, розташований на 3-й хромосомі. Соматостатиновмісні нейрони розташовані в аркуатних, вентромедіальному, паравентрикулярних, супрахізмальних і вентральних преамілярних ядрах гіпоталамуса. Соматостатин є не тільки гормоном, а й нейротрансмітером. Також соматостатиновмісні клітини виявлені в симпатичному відділі автономної нервової системи. Період напіврозпаду гормону близько 4 хв. Крім гальмування синтезу і секреції гормону росту, гормон має пряму дію на функції ЦНС: свідомість, пам'ять, рухову активність тощо. Крім того, соматостатин пригнічує секрецію гастрину, секретину, тиреотропного гормону, інсуліну, глюкагону, вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП),

мотиліну, реніну, хлоридної кислоти і пепсинів шлунком, бікарбонатів і ферментів підшлункової залози, знижує моторику шлунка, абсорбцію в кишках, кровопостачання травного тракту, секрецію і транспорт жовчі. Існує механізм позитивного «короткого» зворотного зв'язку між гормоном росту і соматостатином, тобто СТГ посилює синтез і збільшує вміст соматостатину в гіпоталамусі.

Тироліберин був першим з гіпоталамічних гормонів з встановленою хімічною структурою (1970 р.). Він невеликий, всього 3 амінокислоти, хоча і має препрогормон з 242 амінокислотних залишків. Ген, відповідальний за цей попередник, розташований на 3-й хромосомі. 30% тироліберину ЦНС синтезується в нейронах паравентрикулярного, супрахіазматичного, преоптичного і дорсомедіального ядер гіпоталамуса. Інші 70% тироліберину ЦНС синтезуються в нейронах переднього мозку, заднього мозку, спинного мозку, ядер черепних нервів тощо, де він виконує функцію нейротрансміттера з переважно стимулюючим впливом. Він спричиняє анорексію, гіпертермію, потенціює збуджувальну дію ацетилхоліну на нейрони кори півкуль мозку, прискорює обмін норадреналіну та дофаміну. Тироліберин широко представлений в травному тракті (шлунок, підшлункова залоза), сечостатевих органах (передміхурова залоза, сім'яники). Період напіврозпаду гормону - 3-4 хв. Тироліберин стимулює вивільнення тиреотропного гормону з передньої частки гіпофізу, підвищує рівень пролактину в сироватці крові, хоча остаточної думки що тироліберин є фізіологічним пролактолібериним немає. У синтезі тироліберину бере участь фермент тироліберинсинтетаза. Тироксин (гормон щитоподібної залози) безпосередньо гальмує активність цього ферменту, тобто синтез тироліберину відбувається за принципом негативного зворотного зв'язку.

Гонадоліберин впливає на репродуктивну функцію організму через регуляцію синтезу і вивільнення гонадотропних гормонів аденогіпофізу - фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого. Раніше передбачалася наявність окремого релізінг-фактору для кожного з статевих тропних гормонів, але ідентифікація їхньої хімічної структури в 1971 році переконливо показала що обидва пептиди мають однакову будову і є одним гормоном гонадолібериним. Попередник його складається з 92 амінокислотних залишків, його ген розташований на 8-й хромосомі. Гонадоліберинвмісні нейрони розташовані в багатьох ділянках підгорбкової частини проміжного мозку, але найбільша їх кількість локалізується в медіабазальному гіпоталамусі. Такі ж нейрони локалізуються і в інших ділянках ЦНС, які відповідальні за емоційну та статеву поведінку. Період напівжиття гормону в плазмі крові дорівнює біля 5-7 хв. При штучному введенні регулятора він швидко накопичується в печінці, нирках, гіпофізі. Гонадоліберин має пульсовий характер секреції. При цьому високочастотна пульсація гонадоліберину, як і інфузія з постійною швидкістю, припиняють секрецію обох статевих тропних гормонів. Низькочастотна пульсація виділення

рилізинг-фактору більш істотно підвищує рівень фолікулостимулюючого гормону порівняно з лютеїнізуючим. Пульсовий характер вивільнення гонадоліберину в портальну систему гіпофіза регулюють центральні висхідні альфа1-адренергічні волокна, бета-ендорфін, метенкефалін, динорфін, ВІП. Рецептор до гонадоліберину складається з 327 амінокислот. Зміна кількості таких рецепторів є важливим засобом регуляції секреції і функціональної активності гормону. Естрогени і андрогени зменшують кількість рецепторів до гонадоліберину.

Пролактостатин гіпоталамуса справляє пригнічуючий вплив на синтез пролактину лактотрофами аденогіпофізу. Але специфічну речовину з пролактостатиноюю активністю знайдено не було. Виявилось, що гіпоталамічним чинником, який через специфічні рецептори на лактотрофах пригнічує біосинтез і вивільнення пролактину, є дофамін. В лікарській практиці для лікування гіперпролактинемії застосовують агоністи дофамінових рецепторів (лизурид). Секрецію пролактостатину (дофаміну) пов'язують з латеральними туберальними ядрами гіпоталамуса.

Як було вже зазначено, специфічного рилізинг-фактору, який можна було б назвати пролактолібериним, поки ще не виявлено. На сьогодні прийняте уявлення про деяку пролактолібериниову активність тироліберину. Введення серотоніну та мелатоніну в третій шлуночок призводить до гіперпролактинемії. Крім того, в гіпоталамусі є декілька речовин, які наділені пролатинолібериниовою активністю - ВІП, окситоцин, вазопресин, пептид-гістидин-ізолейцин-27 (РНІ-27). Отже, говорити про те, що для пролактину взагалі немає стимулюючої регуляції, дещо невірно. Просто ця регуляції не така визначена, як при наявності контррегулюючих рилізинг факторів гіпоталамусу - ліберинів і статинів.

Перейдемо до детального розгляду фізіологічних ефектів й патологій основних гормонів аденогіпофіза.

Соматотропний гормон (СТГ, гормон росту, соматотропін) був відкритий Д. Лонгом та Г. Івенсом в 1921 році і отриманий в чистому вигляді в 1945 році з екстрактів бичачого гіпофіза. Період напівжиття гормону становить близько 20 хв, добовий обсяг синтезованого в аденогіпофізі гормону - 1-2 мг. Синтезується в вигляді прогормону, який має додатковий сигнальний пептид з 26 амінокислот, який під час трансляції відщеплюється. Ген попередника СТГ розташований в довгому плечі 17-ї хромосоми. Гормон росту побудований з 191 амінокислоти з двома сульфгідрильними містками та третинною структурою в вигляді а-спіралі. За будовою він має близьку гомологію хоріонічним гонадотропіном плаценти (ХГ, 160 спільних амінокислот, 83 % гомології, гени обох гормонів знаходяться в 17 хромосомі) і певну гомологію з пролактином (16 %). Тому гормон росту має слабку лактогену, а ХГ певну ростостимулюючу активності. СТГ є видоспецифічним. У людини високоактивним є лише гормон мавп. Секреція соматотропіну потужно стимулюється гіпоталамічним соматолібериним,

меншою мірою - тироліберин, бета-ендорфін, дофамін, серотонін, норадреналін, ацетілхолін. Гальмується - соматостатином, адреналіном і нестерифікованими жирними кислотами. Гормон виділяється в кров імпульсно (4-10 коротких періодів високої секреції на добу), особливо при фізичному навантаженні, стресі, гіпоглікемії, при прийомі з їжею амінокислот, під час повільної фази сну. З наростаючою силою гормон продукується в дитинстві, найбільша продукція - у підлітків, дещо зменшується після 20 років, залишається стабільною до 40, потім ще більше знижується. При вагітності і лактації продукція гормону росту різко збільшується, причому при вагітності більша частина СТГ ектопічного (плацентарного) походження (В-СТГ). Період життя гормону в крові 20-30 хв, метаболізм відбувається в печінці і нирках.

Гормон росту є ключовим регулятором ростових процесів та пластичного обміну в організмі. Його основний ефект полягає у стимуляції синтезу білка в м'язах, хрящах і печінці, що досягається за рахунок активації рибосомального апарату і посилення транскрипції ДНК. Під впливом СТГ у клітинах відбувається не лише накопичення білкових структур, але й прискорюється їх оновлення, що є необхідним для нормального росту тканин. Важливим є і вплив гормону на хрящову тканину: він стимулює проліферацію хондроцитів, посилює утворення міжклітинної речовини, збільшує відкладення хондроїтинсульфатів і колагену, що в дитячому та підлітковому віці забезпечує видовження кісток у довжину.

Але ефекти гормону росту не обмежуються тільки сполучною тканиною і опорно-руховим апаратом. Він сприяє росту практично всіх м'яких тканин тіла. СТГ має лімфопроліферативну, тобто імуностимулюючу дію, сприяє гіпертрофії міокарда і нирок (що не завжди позитивно), посилює еритропоез, сприяє загоєнню ран. Гормон росту ефективно використовують при лікуванні інфаркту міокарда. Тобто, система СТГ- соматомедіни (див. наступний абзац) стимулює ріст «всього, що може рости» (А. Гайтон, 1989).

Разом із цим соматотропний гормон впливає на жировий та вуглеводний обмін. Він посилює ліполіз у жировій тканині, що призводить до мобілізації жирних кислот і використання їх як енергетичного субстрату, зменшуючи залежність організму від глюкози. На рівні вуглеводного обміну його дія подвійна: з одного боку, стимулюється глікогеноліз у печінці та підвищується рівень глюкози в крові, з іншого — СТГ сприяє утворенню в печінці інсуліноподібних факторів росту (ІФР, соматомединів А, В, С), які активують поглинання глюкози клітинами та забезпечують анаболічний ефект. Завдяки цьому соматотропін може діяти безпосередньо на клітини-мішені через власні рецептори соматомаотрофного типу або реалізовувати свої ефекти через каскадний механізм за участю інсуліноподібних факторів росту (соматомединів), що пояснює його багатогранний вплив на організм.

Соматомединів відомо сім, всі вони діють шляхом зниження аденілатциклазної активності в різних клітинах. Найбільш фізіологічно активні соматомедин С (ІФР I) та соматомедин А (ІФР II).

ІФР I – головний посередник ростових і метаболічних процесів гормону росту в постнатальний період. Він складається з 70 амінокислот, структура його закодована в 12 хромосомі. Наполовину гомологічний до інсуліну, тому і інсуліноподібний. Може продукуватися багатьма клітинами практично всіх тканин організму людини (нирки, кістки, м'язи, ШКТ), але більше всього його продукується зірчастими ретикулоцитами печінки, тобто можна його називати СТГ-залежним печінковим гормоном. Період напівжиття його складає півгодини, але якщо він в крові з'єднується із специфічними білками-переносниками, це період може збільшитися до 20 разів. Взаємовідносини СТГ і ІФР I знаходяться в такому вигляді: багато ІФР I – мало СТГ і навпаки. При схудненні, білковій недостатності (майже до аліментарної дистрофії і квашиоркору) спостерігається зниження продукції ІФР I і розгальмування синтезу соматотропного гормону. Тіло витягується, тобто ріст випереджає розвиток інших функцій (у підлітків із зниженою масою тіла, звичайно).

Взагалі, під час внутрішньоутробного розвитку ріст тіла не визначається СТГ. При спадковому дефіциті СТГ (гіпофізарний нанізм) матері народжують дітей з нормальною довжиною тіла. У пігмеїв-мбутсі Заїра і Бурунді (це такі спеціальні пігмеї, незвичайні), соматомедин С-опосередкований ефект гормону росту в постнатальний період знижений внаслідок домінантної мутації, зріст новонароджених нЗа ріст плоду відповідає соматомедин А (ІФР II). Його продукція потребує мінімальних кількостей СТГ, тоді як до надфізіологічних концентрацій гормону росту він не чутливий. ІФР II виробляється тим же клітинами, що і ІФР I. Є актуальним тільки у плода і для зубних зачатків. Цікаво, що у пігмеїв відносно крупні зуби, оскільки дія соматомедину А у них не послаблюється впродовж постнатального періоду, тоді як у хворих на акромегалію і гіпофізарний гігантизм, у яких посилений ІФР I-опосередкований ріст, спостерігається наявність діастем (великих міжзубних проміжків) і зубів із зниженим відносним розміром. ІФР II є пептидом з 67 амінокислот, гомологічний з ІФР I на 70 %, закодований в хромосомі 11.

Соматомедин В об'єднує 4 кислих пептиди, ймовірно бере участь разом з СТГ в посиленні росту гліальних клітин.

Формально інсулін теж може бути зарахований до посередників дії гормону росту разом з соматомединами, на рецептори котрих він здатний впливати.

Соматомедини опосередковують притаманні їм ростові ефекти, які пов'язані з ескалацією поділу клітин, через стимуляцію орнітиндекарбоксилази - ферменту, який безпосередньо генерує поліаміни - безпосередні активатори проліферації.

З моменту скостеніння метафізарних хрящів (юнаки - 21-23 роки, дівчата 23-25 років) кістки більше не ростуть в довжину, тільки укріплюються за рахунок діяльності периостальних механізмів. Тому СТГ-детермінований патогенез залежить від тривалості і часу початку дисфункцій.

Патологічні стани, пов'язані з порушенням секреції СТГ, мають різний клінічний прояв залежно від віку, у якому виникає дисфункція, та ступеню гормонального дисбалансу.

При гіпосекреції СТГ у дитячому віці формується гіпофізарний нанізм - результат загальної недостатності гормону росту в організмі, тобто первинна форма гальмування росту (рис. 3.6). Якщо нанізм первинний - він спадковий, тобто пов'язаний з точковими мутаціями в генах хромосоми 17. Частота його 1/100 осіб, які звертаються до лікаря з приводу затримки росту.



Рис. 3.6. Нанізм

За: McCoy R., Ethan Crough, male dwarf, 2014.

Є вторинні форми гіпофізарного нанізму, які зумовлені раннім пухлинним руйнуванням аденогіпофізу, аутоімунними процесами, опроміненням. Соматотрофи менш резистентні до впливу несприятливих факторів порівняно з іншими клітинами аденогіпофізу. Особа форма гіпофізарного нанізму поєднується з гіпогонадотропним гіпогонадізмом (недостатність розвитку статевих залоз внаслідок недостатності гонадотропних гормонів гіпофізу). Вона називається «пітуїтарний інфантилізм» і викликається краніофарингіомами (пухлини мозку) чи аутоімунним процесом, який руйнує відповідні клітини-регулятори. При гіпофізарному нанізмі затримка росту

відбувається, як правило, вже на 2-4 році життя. Якщо немає дефіциту інших гіпофізарних регуляторів, то затримка росту і ваговий приріст носять пропорційний характер. Але голова (особливо лобна частина) може мати дещо більший відносний розмір. Але це не поєднано із порушеннями в психомоторному і статевому розвитку. Ознаками дійсного гіпофізарного нанізму є деякий надлишок жиру, гіпоглікемія натщесерце, високий голос (наслідок мініатюризації гортані як резонатора), подовжені віі!!!, прискорене старіння шкіри. Але немає достовірних даних про підвищення швидкості

загального старіння при гіпофізарному нанізмі. Кінцевий зріст таких пацієнтів може бути в межах 90-120 см. Критерії карликовості - зріст менше 130 см у чоловіків, 120 см - у жінок. Є історичні свідчення про гіпофізарних карликів зростом менше за 70 см. Часто вони мають успішну циркову і артистичну кар'єру. Найнизькорослішою в історії планети з медично зафіксованих гіпофізарних карликів була мексиканська циркова акторка Люсія Зарате (1867-1890), чий зріст був 51 см при вазі 2,3 кг. Із чоловіків самим низькорослим мешканцем Землі був американець Кальвін Філіпс (1791-1812) зростом 67 см. Він страждав на прогерію (передчасне прискорене старіння), тому етіологію і патогенез його ранньої смерті визначити проблематично. Немає ніякої кореляції між зростом людини і її розумовими здатностями. Багато видатних суспільних, політичних діячів, митців, вчених були невеликого зросту: Ясір Арафат (начальник палестинців, 157 см), Давід Бен Гуріон (начальник ізраїльтян, 152 см), М. Єжов (радянський кат, начальник ЧК, 152 см), Ден Сяопін (начальник Китаю, 152 см), королева Вікторія (начальниця Великобританії, 152 см), Ч. Стайнметц (разом з Едіссоном винахідник змінного електричного струму, 122 см), М. Фрідман (Нобелівська премія з економіки 1976 року, 152 см), Барбара Мак Клінток (Нобелівська премія з фізіології та медицини, 1983 рік, за відкриття мобільних елементів геному - транспозонів, 152 см). Багато відомих акторів супергероїв Голлівуду не можуть похизуватися високим зростом. Їх просто знімають під певним ракурсом, чи підбирають невисоких партнерів-партнерок. Але, все одно, малий зріст не заважає реалізації в професії чи навіть стати гігантом науки. Із сучасників найменшим мешканцем Землі був (на жаль!) непалець Кхагендра Тхара Магар (відомий з випуску передачі «Світ навиворіт» Дмитра Комарова). В 14 років (2006 рік) він мав зріст 50,8 см при вазі 4,5 кг. Був випадок коли одна людина за життя була і карликом і гігантом в дорослому віці - австрієць Адам Рейнер в свій час виріс з 115 до 214 см.

Треба зазначити, що зріст - полігенна ознака, яка ще залежить від багатьох екзогенних факторів. Найчастіша причина відставання дітей в рості - конституційна його затримка (98 %, низькорослі батьки - низькоросла дитина). Але для реалізації генетичної програми навіть високого зросту дитині потрібне достатнє збалансоване харчування в грудному і підлітковому періодах. Ріст може гальмуватися за умов дефіциту білку в харчуванні маленьких дітей, незамінних амінокислот, вітаміну D, інших факторів. При вродженому гіпотирозі ріст теж значно гальмується («гіпотиротидний нанізм», див. частину II даного посібника), при макрогенітостомії (див. «Фізіологія шишкоподібної залози»), генетично-детермінованій зменшеній чутливості до СТГ (хвороба Шершевського-Тернера) теж спостерігається низькорослість. Так як інсулін є теж і соматомедином, при тяжкій ранній інсулінорезистентності у дітей буває низькорослість в поєднанні з інфантилізмом і стеатозом (діабетичний синдром Моріака). Вважається, що у

звичних нам пігмеїв є генетична проблема з соматомаотропними рецепторами до гормону росту чи дефіцит ІФР І. Є так званий синдром Ларона - аутосомно-рецесивна карликовість за високого рівня СТГ, але дефекті рецепторів СТГ, що робить неможливим синтез соматомединів. Носії цього симптому ще називаються «еквадорськими карликами». Зрозуміло, що ці генетично-детерміновані порушення росту «застрягли» в генотипі популяції і, в силу її ізольованості, не змінюються природним добром. Пігмеї почувають себе непогано тисячоліттями, займаючи свою екологічну нішу; еквадорські карлики грають в своїх спеціальних театрах і цирках, основною принадою яких є саме карликовість.

Уявіть рівень і складність задачі лікаря, коли треба визначити саме причину низькорослості у пацієнта. Саме справжній гіпофізарний нанізм визначити легко - пацієнти реагують на терапію соматотропним гормоном. Приклад - найкращий футболіст сьогодення (6 «Золотих м'ячів», чемпіон всього, в т.ч. і світу) в підлітковому періоді трохи підріс завдяки такій терапії. СТГ тварин є малоефективним, тому тривалий час існувала практика лікування гіпофізарного нанізму трупним гормоном росту. Крім морально-етичних проблем, в 80-х роках з'ясувалося, що така терапія небезпечна із-за пріонової губчастої енцефалопатії (хвороба Кретцфельда-Якоба), яка передається з препаратами трупного гіпофізу. Тому справжній гіпофізарний нанізм зараз лікується тільки рекомбінантним СТГ, який є доступним з 1985 року.

Біохімічно гіпофізарний нанізм (та і будь-який тип карликовості) зумовлений недостатньою стимуляцією синтезу соматомединів у печінці, що призводить до різкого зниження проліферації хондроцитів і остеобластів. Діти з цією патологією мають низький зріст (часто не більше 120–130 см у дорослому віці), але пропорційно складене тіло, нормальний інтелект, збережену статеву диференціацію, якщо не уражені інші зони гіпофіза. Їхня шкіра тонка, підшкірна жирова клітковина недостатньо розвинена, кістковий вік значно відстає від паспортного. У біохімічних аналізах виявляють низькі рівні ІФР-I, іноді – гіпоглікемію натще. У дорослих дефіцит СТГ проявляється інакше: синдромом соматотропної недостатності.

Клінічно він характеризується ожирінням абдомінального типу, зменшенням м'язової маси, остеопорозом, підвищеною втомлюваністю. На біохімічному рівні відзначається зниження ліполізу, гіперхолестеринемія, інсулінорезистентність. Такі пацієнти мають високий ризик серцево-судинних ускладнень.



Рис. 3.7. Гігантизм

За: Gilford H., "The Disorders of Post-Natal Growth and Development", 1906



Рис. 3.8. Акромегалія

За: Bettmann Archive.
Maurice Tillet, 1940

Гіперсекреція СТГ у дітей призводить до гігантизму (рис. 3.7). Зростання у довжину перевищує вікові норми (часто вище 200 см), кінцівки непропорційно видовжені. Проте, крім високого зросту, у пацієнтів відзначаються метаболічні порушення: гіперглікемія, схильність до цукрового діабету, кардіомегалія, гіпертензія. Біохімічною основою є надмірна продукція ІФР-I, яка стимулює проліферацію клітин і синтез білка.

У дорослих надлишок СТГ веде до розвитку акромегалії (рис. 3.8). Це класичний синдром, який розвивається після закриття зон росту кісток. У хворих збільшуються кисті й стопи, потовщуються риси обличчя:

виступає нижня щелепа, збільшуються носові кістки, вушні раковини. Часто спостерігається збільшення язика (макроглосія), що ускладнює мовлення та дихання. Вісцеромегалія призводить до гіпертрофії серця, гепатомегалії, спленомегалії. На рівні обміну речовин акромегалія супроводжується гіперглікемією, розвитком вторинного цукрового діабету, гіперліпідемією. Характерним є й онкогенний потенціал: тривала гіперпродукція СТГ та ІФР-I асоціюється з підвищеним ризиком новоутворень товстої кишки, щитоподібної залози, молочних залоз.

Таким чином, патологія секреції СТГ має чіткі клініко-біохімічні риси, що відображають ключову роль цього гормону у рості та метаболізмі.

Пролактин належить до гормонів аденогіпофізу, основна функція якого полягає у забезпеченні розвитку та функціонування молочних залоз, ініціації та підтриманні лактації. Поліпептидний ланцюг пролактину складається з 198 амінокислотних залишків (16% - гомологія з СТГ,

тому їх і називають соматомаотропінами). Ген пролактину розташований на 6-й хромосомі. Період напівжиття пролактину становить 20-30 хв. Пролактин секретується пульсовим способом (кожні 96 хв, 14 імпульсів на добу). Під час амплітуда вивільнення гормону найбільша, мінімальна - близько полудня.

Його дія не обмежується лише репродуктивною сферою: він впливає на імунну систему, обмінні процеси, емоційні реакції та навіть метаболізм кісткової тканини.

Пролактин діє на клітини-мішені через сімейства цитокінових рецепторів, які активують JAK2-кіназу (янус-кіназу 2). Це забезпечує індукцію експресії генів, відповідальних за синтез казеїну та α -лактальбуміну та інших компонентів молочного секрету. Важливо підкреслити, що його секреція регулюється особливим чином — не стільки стимулюючими, скільки гальмівними сигналами: тонус дофамінергічних нейронів гіпоталамуса постійно пригнічує продукцію пролактину, і лише зниження цього гальмівного впливу відкриває можливість для активної секреції.

Патологія, пов'язана з надлишком пролактину - гіперпролактинемія. Найчастішою причиною є пролактиноми — аденоми аденогіпофіза, які можуть продукувати гормон автономно. Біохімічною основою клініки стає хронічно підвищений рівень пролактину у крові, що веде до гальмування секреції гонадотропінів. У жінок це проявляється оліго- або аменореєю, ановуляцією, неплідністю. Характерною ознакою є галакторея — спонтанне виділення молока поза періодом лактації. При тривалій гіперпролактинемії формується гіпоестрогенія: сухість слизових оболонок, остеопороз, підвищений ризик переломів. У чоловіків надлишок пролактину призводить до гінекомастії, зниження тестостерону, імпотенції та неплідності.

Нерідко гіперпролактинемія має медикаментозне походження. Антипсихотичні препарати (галоперидол, атипівні нейролептики), антидепресанти, блокатори кальцієвих каналів пригнічують дофамінергічний тонус гіпоталамуса, що автоматично підвищує секрецію пролактину. У таких випадках симптоматика подібна, але часто зворотна після відміни препарату.

Іншою причиною є вторинна гіперпролактинемія при гіпотиреозі: підвищений тиреотропін-рилізінг-гормон стимулює не лише ТТГ, а й пролактин, тому у таких хворих галакторея та порушення менструального циклу можуть поєднуватися із симптомами тиреоїдної недостатності.

Патологія, пов'язана з дефіцитом пролактину зустрічається значно рідше. Класичним прикладом є синдром Шихана — некроз аденогіпофіза після важких пологів з масивною крововтратою. Внаслідок цього різко падає секреція кількох гормонів гіпофіза, включаючи пролактин. Клінічно жінка не здатна вигодовувати дитину, у неї відсутня лактація. Біохімічно — низький рівень пролактину, часто у поєднанні з дефіцитом інших тропних гормонів.

Окрім репродуктивної сфери, дефіцит пролактину асоціюється з порушенням кісткового обміну. Відомо, що пролактин бере участь у регуляції ремоделювання кістки: його відсутність веде до підвищеної крихкості та остеопенії.

Окрім цього, пролактин виявляє плейотропну дію, тобто здатність впливати одночасно на різні органи і системи організму, реалізуючи численні ефекти поза межами основної мішені. Рецептори до нього виявлено у печінці, серцевому м'язі, підшлунковій залозі, легенях та інших тканинах, що свідчить про його багатфункціональність. У метаболічній сфері пролактин може модифікувати обмін вуглеводів і ліпідів, підвищуючи чутливість периферичних тканин до інсуліну та впливаючи на процеси ліпогенезу й ліполізу. Водночас він бере участь у регуляції водно-сольового балансу, оскільки сприяє затримці натрію в організмі і тим самим забезпечує підтримання оптимального об'єму рідини. Важливою особливістю є й наявність добових ритмів його секреції: вміст гормону зростає у нічні години, що відображає його тісний зв'язок з біологічними ритмами та інтеграцію в загальну систему нейроендокринної координації. Така універсальність дії пояснює широке значення пролактину для підтримання гомеостазу.

Пролактин також відіграє роль у процесах ангіогенезу та регенерації тканин, оскільки здатний стимулювати проліферацію ендотеліальних клітин і фібробластів, що сприяє загоєнню пошкоджень та утворенню нових судин. У період вагітності він забезпечує підтримання функціональної активності жовтого тіла, бере участь у розвитку плаценти та регуляції складу амніотичної рідини, що є необхідним для нормального внутрішньоутробного розвитку. У серцево-судинній системі пролактин може виконувати кардіопротекторні функції, знижуючи вразливість кардіоміоцитів до апоптозу та впливаючи на тонус судинної стінки. Окремий інтерес становлять його протеолітичні похідні, які виявляють власну біологічну активність і залучаються до регуляції судинного росту та проникності. У сучасних дослідженнях також відзначається взаємодія пролактину з кишковою мікробіотою, що відкриває нові уявлення про його участь у метаболічних та імунних механізмах підтримання гомеостазу.

Тиреотропний гормон (ТТГ) секретується базофільними тиреотропами аденогіпофіза і є головним регулятором функції щитоподібної залози. ТТГ є глікопротеїдом, складається з двох субодиниць - альфа і бета. Біологічну активність ТТГ виявляє бета-одиниця. Період напівжиття ТТГ - до 60 хв. Ген ТТГ і його рецептору знаходиться на 14-й хромосомі.

Його дія реалізується через специфічні мембранні рецептори до ТТГ, які належать до родини рецепторів, з'єднаних із G-білком. Активація рецептора запускає два ключові сигнальні шляхи: через аденілатциклазу з підвищенням внутрішньоклітинного рівня цАМФ (стимуляція йодування тиреоглобуліну, синтезу тироксину і трийодтироніну), та через фосфоліпазу С з утворенням

інозитолтрифосфату і діацилгліцеролу (посилення протеїнкіназної активності, стимуляція ендоцитозу колоїду і секреції гормонів). Таким чином, ТТГ має як анаболічний вплив на білковий апарат тиреоцитів, так і регулює власне процеси синтезу та вивільнення тиреоїдних гормонів.

Крім основного впливу на щитоподібну залозу, ТТГ стимулює експресію натрій-йодидного симпортера, збільшуючи захоплення йоду клітиною, а також сприяє проліферації тиреоцитів і розвитку залози. Високі рівні ТТГ можуть призводити до гіперплазії тиреоїдної тканини, що морфологічно проявляється зобом.

Патологія секреції ТТГ:

1. Гіперсекреція ТТГ.

Зазвичай зустрічається при аденомах гіпофіза (тиреотропіномах). Надлишок гормону стимулює щитоподібну залозу до надмірної продукції тироксину і трийодтироніну, формуючи клінічну картину гіпертиреозу: тахікардія, тремор, схуднення при підвищеному апетиті, пітливість, емоційна лабільність. Лабораторно спостерігається високий ТТГ і підвищені рівні Т3 та Т4. У таких випадках збільшення залози може мати вузловий або дифузний характер, часто супроводжується розвитком зоба.

2. Гіпосекреція ТТГ.

Виникає при ураженні гіпофіза (пухлини, травми, некрози, зокрема синдром Шихана). Це веде до вторинного гіпотиреозу, який відрізняється від первинного низьким рівнем як ТТГ, так і Т3/Т4. Клініка класична: мікседема, сонливість, зниження основного обміну, брадикардія, закрепи, суха шкіра, збільшення маси тіла. Біохімічні маркери включають гіпонатріємію, гіперхолестеринемію, низький вільний тироксин.

3. Порушення регуляції «гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза».

Особливим станом є синдром резистентності до тиреоїдних гормонів, при якому ТТГ залишається підвищеним попри високі рівні тироксину. Це зумовлено мутаціями рецепторів до Т3 на рівні тканин, і клініка може поєднувати ознаки гіпертиреозу (тахікардія) з ознаками гіпотиреозу (затримка росту, когнітивні порушення).

4. Аутоімунні процеси.

При хворобі Грейвса–Базедова аутоантитіла до рецепторів ТТГ імітують його дію, стимулюючи залозу автономно, навіть при низькому ТТГ. У результаті формується дифузний токсичний зоб з тиреотоксикозом. У лабораторії типовою є низька концентрація ТТГ і високі Т3/Т4, а також наявність антитіл до рецептора ТТГ.

5. Йододефіцитні стани.

При недостатності йоду у харчуванні відбувається компенсаторне підвищення ТТГ, який стимулює залозу до активнішого захоплення йоду. Це призводить до ендемічного зоба, що клінічно проявляється збільшенням

щитоподібної залози, у тяжких випадках — розвитком гіпотиреозу з затримкою фізичного та психічного розвитку у дітей (кретинізм).

Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) - глікопротеїдний регулятор масою 30 кДа, секретується базофільними клітинами аденогіпофіза і є ключовим регулятором статевої функції як у жінок, так і у чоловіків. Його дія реалізується через специфічні рецептори, локалізовані у гранульозних клітинах яєчника та клітинах Сертолі у сім'яниках. Активація цих рецепторів супроводжується стимуляцією аденілатциклази та накопиченням цАМФ, що приводить до активації протеїнкіназних каскадів і посилення експресії генів, необхідних для росту та дозрівання фолікулів, а також для підтримки сперматогенезу.

У жінок ФСГ забезпечує ріст і розвиток преантральних і антральних фолікулів, стимулює синтез ароматази, завдяки чому андрогени, продукувані клітинами теки, перетворюються у естрогени. Таким чином, під дією ФСГ формується естрогенний фон, необхідний для овуляторного піку лютеїнізуючого гормону і подальшого розвитку домінантного фолікула. У чоловіків ФСГ стимулює клітини Сертолі, які продукують білок, що зв'язує андрогени, створюючи високу локальну концентрацію тестостерону в сім'яних канальцях, необхідну для нормального дозрівання сперматозоїдів. Крім того, клітини Сертолі під впливом ФСГ виділяють інгібін В, що реалізує негативний зворотний зв'язок з гіпофізом і регулює секрецію ФСГ.

Порушення секреції та дії ФСГ проявляється різними клініко-фізіологічними синдромами. Гіперсекреція у жінок зустрічається при первинній недостатності яєчників, коли відсутній нормальний гормональний зворотний зв'язок (синдром Шерешевського–Тернера, передчасне виснаження оваріального резерву, післяопераційні стани). У таких випадках рівень ФСГ у плазмі крові різко підвищений, тоді як концентрація естрадіолу низька. Клінічно це проявляється аменореєю, неплідністю, відсутністю овуляції. У чоловіків підвищений ФСГ вказує на первинну тестикулярну недостатність (орхіт після паротиту, крипторхізм, токсичні ураження). Це супроводжується оліго- або азооспермією, гіпогонадізмом і неплідністю.

Дефіцит ФСГ у жінок є наслідком ураження гіпофіза або гіпоталамуса (синдром Кальмана, пухлини, травми, некрози). Клінічно він проявляється ановуляторними циклами, аменореєю, безпліддям, гіпоестрогенією з відповідними соматичними проявами — остеопороз, сухість слизових оболонок, атрофія ендометрія. У чоловіків низький рівень ФСГ спричиняє зниження сперматогенезу, зменшення об'єму сім'яників і гіпофертильність при збереженій продукції тестостерону клітинами Лейдіга.

Окрему групу становлять стани, пов'язані з резистентністю до ФСГ, коли гормон присутній у крові у високій концентрації, але клітини-мішені не відповідають на його дію. Це може бути зумовлено мутаціями рецептора ФСГ або порушенням внутрішньоклітинної передачі сигналу. У жінок такі

випадки описані як синдром оваріальної резистентності з первинним безпліддям і відсутністю менструацій при збережених яєчниках.

Лютеїнізуючий гормон (ЛГ) має глікопротеїдну будову, період напіврозпаду 12-45 хв. Разом із фолікулостимулюючим належить до гонадотропінів аденогіпофізу і відіграє центральну роль у регуляції репродуктивної функції. Його дія реалізується через специфічні мембранні рецептори у клітинах Лейдіга в сім'яниках та у клітинах теки й гранульозних клітинах яєчників. Активація рецептора ЛГ, пов'язаного з G-білком, запускає аденілатциклазу і каскад внутрішньоклітинних сигналів, які стимулюють експресію ферментів стероїдогенезу.

У чоловіків ЛГ стимулює клітини Лейдіга до продукції тестостерону, необхідного для підтримання сперматогенезу, розвитку вторинних статевих ознак і загального анаболічного впливу андрогенів. Підтримка нормальної концентрації тестостерону у сім'яниках залежить від тісної взаємодії ЛГ і ФСГ.

У жінок ЛГ відіграє ключову роль у фінальних етапах розвитку домінантного фолікула: саме пікове підвищення його секреції індукує овуляцію. Під впливом ЛГ гранульозні клітини фолікула завершують мейотичний поділ ооцита, розривається фолікулярна стінка і відбувається вивільнення яйцеклітини. Після овуляції ЛГ стимулює лютеїнізацію гранульозних клітин і формування жовтого тіла, що починає активно секретувати прогестерон, необхідний для підготовки ендометрія до імплантації ембріона.

Надлишок ЛГ у жінок зазвичай асоційований з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). У цьому стані підвищене співвідношення ЛГ/ФСГ стимулює гіперпродукцію андрогенів у клітинах теки. Це призводить до гіперандрогенії, ановуляції, безпліддя, порушення менструального циклу та розвитку полікістозної морфології яєчників. Лабораторно визначається високий рівень ЛГ при відносно низькому або нормальному ФСГ.

Гіперсекреція ЛГ у чоловіків спостерігається при первинному гіпогонадізмі (пошкодження або дисгенезія сім'яників). Через відсутність адекватного зворотного зв'язку з боку тестостерону рівень ЛГ у плазмі підвищується, однак концентрація тестостерону залишається низькою. Це призводить до гіпогонадізму, інфантилізму або втрати вторинних статевих ознак у дорослих.

Дефіцит ЛГ є наслідком гіпогітаїтарних синдромів (синдром Кальмана, пухлини, травми, післяпологові некрози). У жінок він проявляється ановуляцією, відсутністю жовтого тіла і, як наслідок, безпліддям та гіпоестрогенією. У чоловіків низький рівень ЛГ веде до зниження продукції тестостерону, порушення лібідо, еректильної дисфункції, м'язової слабкості, остеопорозу та безпліддя через пригнічення сперматогенезу.

Існують також рідкісні випадки нечутливості до ЛГ, зумовлені мутаціями рецептора. У чоловіків це веде до синдрому псевдогермафродитизму (наявність чоловічого набору хромосом з фенотипом, наближеним до жіночого через відсутність дії тестостерону), а у жінок — до ановуляторного безпліддя при збережених рівнях ЛГ у крові.

Загальні патології аденогіпофізу є результатом гіпергіталізму чи гіпогіталізму.

Гіпергіталізм буває парціальним і в основному пов'язаний з втратою чутливості тих чи інших секреторних клітин аденогіпофізу і/чи гіпоталамусу до гальмівних зворотних зв'язків. Це може супроводжуватися гіперплазією, майже до формування гормоноутворюючих аденом (неоплазій, пухлин) гіпофізу. Аденоми гіпофізу зустрічаються майже у 10 % нейрохірургічних пухлинних пацієнтів. Макroadеноми (більше 1 см в діаметрі) мають виражену симптоматику, яка пов'язана із впливом на хіазму зорових нервів з порушенням зору, сусідні гіпоталамічні структури, а іноді - із підвищенням внутрішньочерепного тиску. Мікроаденоми (до 10 мм в діаметрі) частіше обмежують свої прояви дизгормональними явищами. В 30% випадків аденоми гіпофізу не утворюють гормонів, проте в 15% формують їх одразу декілька. Найбільш розповсюджені (30% випадків) пролактиноми, які викликають персистуючу лакторею-аменорею жінок і безпліддя у чоловіків. Соматотропіноми (25%) відповідають за гіпофізарний гігантизм і акромегалію. Адренокортикотропіноми (10%) обумовлюють хворобу Іценко-Кушінга (гіперкортицизм). Пухлини з тиротрофів (1%) і гонадотрофів (2,5%) викликають вторинний гіпертиреоз і гіпергонадотропний гіпергонадізм.

Пангіпогіталізм (гіпоталамо-гіпофізарна недостатність) - це дефіцит декількох чи всіх гормонів гіпофізу, який часто поєднується з гіпоталамічною дисфункцією. За локалізацією синдром може мати гіпоталамічне, гіпофізарне чи змішане походження. За етіологією пангіпогіталізм можна поділити на вроджений і набутий. Вроджені форми пов'язані із агенезією всього нижнього мозкового придатку чи тільки його аденогіпофізарної частини. Набуті випадки бувають результатом травматичної деструкції гіпофізу (випадкові та хірургічні травми) чи радіаційного ураження. Гострі судинні катастрофи (тромбози, розриви аневризми) вражають гіпофіз особливо часто за умов наявності ДВЗ-синдрому при пологах чи цукровому діабеті. Причиною пангіпогіталізму може бути і аутоімунний гіпофізит. В гіпофізі бувають гостре гнійне чи хронічне інфекційне гранулематозне запалення, негормонпродукуючі неопластичні процеси, диспротеїнози (амілоїдоз та гемохроматоз). В будь-якому випадку для зовнішнього прояву потрібна втрата біля 90% тканини аденогіпофізу. Недостатність різних гіпофізарних гормонів зумовлює картину пангіпогіталізму і настає з певною послідовністю (СТГ-ГТГ-АКТГ-ТТГ). Дефіцит СТГ у дітей викликає зниження ростових темпів, у дорослих - гіпоглікемію натще, гіпопластичну анемію, атрофію м'язів, утворення

периорбитальних зморшок. Із-за гіпогонадізма у пацієнток розвивається аменорея, проблеми з лактацією, у пацієнтів - знижене лібідо, імпотенція, зниження оволосіння на лобку і під пахвами майже до тотальної алопеції, безпліддя. Результатами дефіциту ТТГ є зміни шкіри (стає сухою і товстою), втомлюваність, інтолерантність до холоду, зниження емоційно-інтелектуальної активності, сонливість, закрепи. Зменшення функціональних можливостей кори наднирників внаслідок дефіциту АКТГ призводить до зниження стресостійкості, усугубляє втомлюваність і інтолерантність до інсуліну, зниження апетиту, схуднення. Шкіра може світлішати внаслідок зменшення продукції меланоцитостимулюючого гормону. Внаслідок дефіциту опіатних пептидів характерна депресія. Ожиріння може розвинути внаслідок гіпотиреозу і дефіциту ліпотропних гормонів. Є найвідоміші форми пангіпопітуїтаризму - хвороба Симмондса та синдром Шихена.

Синдром (хвороба) Симмондса - це гіпоталамо-гіпофізарна недостатність внаслідок деструкції аденогіпофізу і частини гіпоталамусу. Оригінальне спостереження автора (1914) було у пацієнтки 46 років в гіпопітуїтарній комі термінальної стадії з захворюванням, яке було спровоковано пологовим сепсисом і тромбо-емболічним некрозом гіпофіза. Можливі і випадки внаслідок гнійних інфекцій, гранульоматозу тощо. В клінічній картині домінують явища вторинного гіпокортицизму, дефіциту ТТГ і СТГ з анорексією, дегідратацією, дефіцитом солей, гіпотермією, анемією і кахексією. Спостерігається картина прогерії - передчасного розвитку зовнішніх ознак старіння.

Синдром Шихена - хронічний післяпологовий пангіпопітуїтаризм. Спричинений порушенням кровообігу в області гіпофіза. В більшості випадків це пов'язано з ДВЗ-синдромом, шоком і колапсом. Раніше синдром Шихена був частим ускладненням після пологів внаслідок великої розповсюдженості післяпологових кровотеч. Його розвитку сприяє гіперплазія аденогіпофізу у вагітних, яка не підкріплюється адекватним посиленням кровопостачання по портальній системі. На сьогодні акушерська частота синдрому Шихена зменшилася. Синдром може вражати і невагітних жінок, і чоловіків (при шоці чи гемаглютинації у хворих на серпоподібноклітинну анемію). Циркуляторне порушення не викликає при синдромі Шихена гострого тотального некрозу гіпофіза. Запускається аутоімунний процес, який викликає аутоімунний гіпофізит в підгострому чи хронічному режимі. Клінічна картина відрізняється домінуванням симптомів дефіциту пролактину і гонадотропінів. Є явні ознаки гіпотиреозу. Гіпокортицизм менш виражений, ніж при хворобі Симмондса. Кахексія не є характерною, але можуть бути набряки.

Синдромів і хвороб, які пов'язані з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи, багато, беручі до уваги значущість цього утворення в центральній

нейро-гуморальній регуляції функцій організму людини. Ми перерахували тільки найвідоміші і найрозповсюдженіші.

Контрольні питання для самоперевірки

1. Які основні функції виконує гіпоталамус?
2. Які гормони виділяє нейрогіпофіз?
3. Яка роль портальної системи гіпоталамус–гіпофіз?
4. Що таке ліберини і статини? Наведіть приклади.
5. Які гормони належать до тропних гормонів аденогіпофіза?
6. Які ефекти зумовлює соматотропний гормон?
7. Чим відрізняється гігантизм від акромегалії?
8. Які клінічні прояви має дефіцит вазопресину?
9. Який зв'язок між гіпоталамусом і репродуктивною функцією?
10. Які порушення виникають при пухлинах гіпофіза?

Ситуаційні задачі

Задача 1

У чоловіка 40 років з макроаденомою гіпофіза виявлено гіперпролактинемію. Він скаржиться на зниження статевого потягу та безпліддя.

Який механізм найбільш ймовірно пояснює ці симптоми?

- А) Пригнічення секреції ГнРГ гіпоталамусом
- Б) Підвищення секреції тестостерону клітинами Лейдіга
- В) Активація секреції ЛГ і ФСГ
- Г) Надлишок кортизолу

Задача 2

Пацієнт 17 років скаржиться на затримку статевого розвитку. В аналізах: низькі рівні ЛГ і ФСГ, тестостерон знижений. При цьому виявлено низьку концентрацію ГнРГ у плазмі. Який рівень ураження?

- А) Первинна гонадальна недостатність
- Б) Порушення на рівні гіпоталамуса

- В) Пошкодження гіпофіза
- Г) Надлишкова дія інгібіну

Задача 3

У дитини відзначено надмірний ріст тіла у висоту, прискорене зростання кісток і тканин.

Який гормон у надлишку?

- А. Тироксин
- Б. Соматотропний гормон
- В. Пролактин
- Г. Кортизол

Задача 4

У тварини після видалення щитоподібної залози відмічається млявість, зниження температури тіла, уповільнення рухів. Введення тироксину усуває ці симптоми. Який принцип демонструє цей експеримент?

- А. Неспецифічність дії гормонів
- Б. Виключно нервову регуляцію поведінки
- В. Значення експериментальної ендокринології у вивченні функцій гормонів
- Г. Незворотність гормональної дії

Задача 5

У дорослого пацієнта спостерігається збільшення кистей, стоп, нижньої щелепи та надбрівних дуг, погрубіння голосу.

Яка патологія найбільш ймовірна?

- А. Гігантизм
- Б. Акромегалія
- В. Синдром Іценка–Кушинга
- Г. Гіпопітуїтаризм

Задача 6

Після травми черепа у хворого розвинулася різка затримка рідини в організмі, набряки, підвищення артеріального тиску.

Дефіцит якого гормону найбільш імовірний?

- А. Окситоцину
- Б. Вазопресину (антидіуретичного гормону)
- В. Пролактину
- Г. Адренокортикотропного гормону

Задача 7

У тварини після введення блокатора кортиколіберину рівень кортизолу в крові знизився на 70%. Який механізм пояснює це явище?

- А. Порушення секреції тиреотропного гормону
- Б. Пригнічення секреції АКТГ аденогіпофізом
- В. Зниження секреції пролактину
- Г. Блокада секреції окситоцину

Задача 8

У досліді стимуляція супраоптичних ядер гіпоталамуса викликала зниження діурезу та підвищення осмотичного тиску сечі. Який гормон діяв?

- А. Вазопресин
- Б. Окситоцин
- В. Пролактин
- Г. СТГ

Задача 9

При фармакологічному введенні соматостатину пацієнти демонструють зниження швидкості навчання і погіршення пам'яті. Який нейрофізіологічний механізм це пояснює?

- А. Пригнічення збудливості нейронних мереж у гіпокампі
- Б. Активація КРГ -рецепторів у мигдалеподібному тілі

В. Підвищення секреції пролактину

Г. Пригнічення дофамінергічної активності в корі

Задача 9

У пацієнта після хірургічного видалення аденогіпофіза визначили: різке зниження рівнів тиреотропного гормону, гонадотропінів та соматотропного гормону, але рівень пролактину залишався в межах норми. Яке пояснення найбільш вірогідне?

А. Пролактин секретується нейрогіпофізом і не залежить від аденогіпофіза

Б. Секреція пролактину головним чином контролюється інгібуючими факторами гіпоталамуса, а не рилізінг-гормонами

В. Пролактин є продуктом периферичних залоз і не залежить від гіпофіза

Г. Підтримання рівня пролактину відбувається завдяки зворотному зв'язку з тиреоїдними гормонами

Задача 10

У досліді після введення високих доз соматостатину виявили: зниження секреції соматотропного гормону та тиреотропного гормону, але рівень пролактину залишався без змін. Чим пояснити такий ефект?

А. Пролактин не регулюється рилізінг-факторами

Б. Секреція пролактину пригнічується дофаміном, а не соматостатином

В. Пролактин синтезується в нейрогіпофізі

Г. Соматостатин стимулює лише секрецію АКТГ

РОЗДІЛ 4. ФІЗІОЛОГІЯ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

«Ця залоза є місцем, де душа безпосередньо здійснює свій вплив на дух.»

— Р. Декарт, «Пристрасті душі», 1649

Оскільки епіфіз знаходиться в межах головного мозку, а саме проміжного його відділу, і належить до неврогенної групи ендокринних залоз, доцільно його вважати центральним органом гуморальної регуляції (рис. 3.1). Саме епіфіз, який відомий людству більше двадцяти століть з часів Герофіла (III ст. до н.е.), є найбільш загадковим об'єктом людського організму. Герофіл вважав його контролером інтелектуальної діяльності людини, за триста років Клавдій Гален приписував епіфізу функції лімфовузла, Андрій Везалій (1543) описав шишкоподібне тіло анатомічно і постулював, що воно регулює циркуляцію цереброспінальної рідини, Д. Гібсон взагалі називав епіфіз клапаном розділення крові і лімфи. Як ми згадували, найбільш цікаве пояснення ролі епіфізу належить Р. Декарту, який вважав саме цей невеликий орган (150-200 мг) місцем перебування безсмертної душі. Нервовим ганглієм називав епіфіз видатний анатом Ж. Уінслоу (1732), Ф.Я. Генле через півтора століття побачив в цьому органі залозу, що було підтверджено в дослідженнях Й. Хюбнера (1898) та Дж. Пеліцці, які встановили зв'язок між ураженнями шишкоподібного тіла і передчасним статевим дозріванням. Цей синдром («macrogenitosomia praecox») отримав назву синдрому Пеліцці (див. далі). Звичайно, логічно було б видалити епіфіз і подивитися на ефекти такої ектомії. Але, на відміну від нижнього мозкового придатку, експериментальне видалення епіфізу – технічно складна і травматична операція, тому експериментальне вивчення епіфізу значно відстало від вивчення фізіологічної ролі гіпофізу. Пізніше К. Фоа (1912) та Й. Ізава (1927) показали ефект прискорення статевого дозрівання за епіфізектомії у ювенільних півників і курочок. Постає питання: а навіщо вони робили практично теж саме з часовою різницею в 15 років? Відповідь: вони працювали в різних країнах, а Інтернету не було, видавалися наукові журнали, які мали обмежене розповсюдження. Дуже багато наукових досліджень дублювалися в той час, та і зараз теж. Як правило, це йде на користь науці, збільшуючи достовірність отриманих результатів. Повернемося до епіфізу. Грегоріу та Уррахіа продемонстрували ознаки активації аденогіпофізу за умов видаленої шишкоподібної залози (1937). Пізніше була запропонована думка про рудиментарну природу епіфізу – начебто він походить від рудиментарного «третього ока» древніх амфібій (гаттерій). В подальшому в епіфізі ряду тварин, але не ссавців, були знайдені світлочутливі клітини на кшталт клітин Гессе у головохордових. Може, у ссавців не розгледіли. Емпірично можна спостерігати, що новонароджена

дитина, коли у неї ще не зарослі тім'ячка, проявляє всі ознаки фотоперіодизму. Дуже тривалий час не могли виділити біологічно активні речовини епіфізу, тому вважали що він функціонує тільки до пубертату, затримує статеве дозрівання, після чого інволюціонує (Пенде, 1937).

В 1958 році А.Б. Лернер з співробітниками виділили і синтезували гормон шишковидної залози – мелатонін і довели його специфічність саме до цієї залози як у дітей, так і дорослих. Пізніше була доведена добова періодичність його виділення з максимумом вночі, мінімумом вдень. Чим не «третє око»? В подальшому були визначені механізми такої ритмічної регуляції секреції епіфізарної активності, його гальмівний вплив на гіпоталамо-гіпофізарний нейросекреторний апарат (епіфіз навіть називали «затісними башмаками гіпофізу»). В подальшому в епіфізі були знайдені і інші гуморальні продукти, які впливають на функції мінералкортикоїдної зони кори наднирників, гонад, тимусу і лімфоцитів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Гормони епіфіза (шишкоподібної залози)

	Гормони	Хімічна природа	Дія
Анти-гонадотропні гормони (виділяються в темряві)	Мелатонін	Похідне амінокислоти триптофану	Пригнічує продукцію гонадоліберину в гіпоталамусі (чому вночі в гіпофізі гальмується вироблення ФСГ, ЛГ)
	Антигонадотропін	Пептид	Пригнічує продукцію ЛГ у гіпофізі
Інші «гормони гормонів» (у певний час доби)	Тироліберін, гонадоліберин та ін.	Пептиди	Як і такі ж гормони гіпоталамуса (табл. 5.1, А), стимулюють утворення в аденогіпофізі відповідних гормонів
	ТТГ та ін.	Білки	Як і такі ж гормони гіпофіза (табл. 5.1, Б), стимулюють відповідні периферичні залози
Адреногломерулотропін		Білок	Приводить до підвищення вмісту іонів К у крові

Такий спалах «епіфізіоманії» спостерігався в 60 - 70-х роках минулого століття. Навіть мелатонін і пептидні екстракти епіфізу стали застосовувати

в клінічній практиці. На сьогодні, особливо в нашій Країні з сучасними військовими реаліями, великим попитом користуються препарати мелатоніну як заспокійливі і сон-стабілізуючі фармакологічні засоби. В подальшому цікавість до шишкоподібного тіла трохи упала, оскільки хімічну природу пептидних регуляторів так і не була розшифрована. Даремно. Епіфіз – головна залоза разом з гіпоталамусом, що регулює біологічні ритми людини, яким ми все ще не надаємо належного значення.

Шишковидна залоза (*glandula pinealis*, *epiphysis cerebri*) розташована над передніми горбками чотиригорбкового тіла середнього мозку. Довжина залози 7-10 мм, поперечний розмір 5-7 мм. Епіфіз більший в ранньому дитинстві, більший у жінок, до настання статевого дозрівання спостерігаються явища інволюції (з 7-го року життя).

Паренхіма шишкоподібного тіла складається із світлих і темних пінеалоцитів, які належать до APUD-системи – дифузній системи ендокринних клітин (див. вище). Цей нейрогуморальний орган поєднує діяльність гіпоталамо-гіпофізарної системи, периферичних ендокринних залоз і дифузних ендокриноцитів з природними ритмічними процесами, перш за все фотоперіодичними явищами. Він забезпечує сезонні і добові ритми статевої активності і інших форм забезпечення гомеостазу. Більшість тварин є моноестральними, тобто овуляція у самок відбувається конкретно в визначений період. Для них важливим є відтворення потомства весною, оскільки це збільшує шанси на виживання: тепло – не треба витрачати енергію на термогенез для збереження гомойотермності, харчових субстратів вже достатньо, на осінь молодь вже стане статевозрілими дорослими особинами, які будуть здатні самі себе забезпечувати. Тому і статевая активність багатьох тварин сезонна. Згадайте березневу статеву активацію у кішок – саме в цей час вони знаходяться в еструсі, їх зовнішні статеві органи виділяють спеціальні речовини-приваблювачі (атрактанти, феромони), які значно змінюють поведінку самців. Через два місяці народжуються кошенята. А вже травень – тепло, достатня харчова база. Мелатонін гальмує ці процеси. В темновий період продукція мелатоніну в 3 рази підвищується порівняно з ранком, коли вона найменша. У гризунів епіфіз активує секрецію мелатоніну, якщо добовий світловий період вкорочується до менш ніж 11 годин.

Сучасні уявлення про секреторну активність епіфізу наступні. Світловий сигнал від сітківки по ретино-гіпоталамічному тракту поступає до головного пейсмейкера (водія ритму) ендогенних і акцептору екологічно обумовлених гормональних біоритмів супрахіазматичному ядру. Воно, в свою чергу, адресує свої сигнали до дрібноклітинних нейроендокринних нейронів гіпоталамусу, в першу чергу аркуатному ядру – головному джерелу гонадоліберину. Інші рилізінг-фактори (тироліберин, кортиколіберин, пролатостатин тощо) теж міняють свою активність в залежності від таких циклічних впливів. Далі низхідні впливи від пейсмейкера передаються в

ретикулярну формацію мозку, що впливає на цикл «сон-бадьорість», потім – в спинний мозок до вегетативних нейронів, котрі посиляють свої прегангліонарні волокна до верхнього симпатичного ганглію. Постгангліонарні норадренергічні нервові волокна від цих гангліїв разом з судинами піднімаються в головний мозок до епіфізу, де іннервують пінеалоцити (клітини епіфізу, епіфіз – англ. Pinea body). Через β -адренорецептори і опосередковано циклоаденілат-протеїнкіназним механізмом нервовий сигнал впливає на швидкість захвату триптофану пінеалоцитами і швидкість синтезу меланіну. В темряві відбувається посилений захват триптофану і перетворення серотоніну (проміжний продукт) в мелатонін (рис. 4.1).

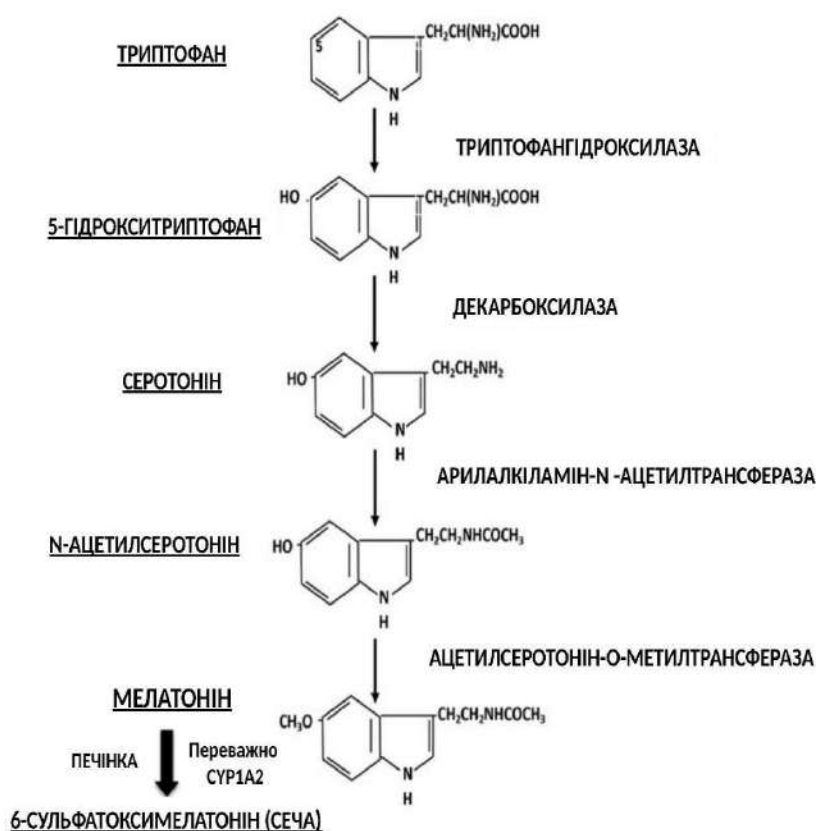


Рис.4.1. Синтез мелатоніну

За: Amaral F. G., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone, 2018

Важливо відмітити, що епіфіз відтворює ритміку вхідних в мозок світлових сигналів. Активність гідроксиндол-ортометілтрансферази (специфічний унікальний фермент епіталімусу, який каталізує завершаючий етап синтезу мелатоніну) має власні ритмічні коливання. Можливо, шишкоподібне тіло чутливо до електромагнітного випромінювання інших діапазонів. В 70-ті роки було спроби пов'язати це з явищами акселерації, росту і розвитку дітей. Акселерація мала місце. Автор цієї роботи в останньому класі школи мав ріст 187 см (який поки не зменшився), але був

сьомим з десяти хлопців за зростом в класі. Десятий мав зріст 181 см. В попередньому поколінні чоловік зростом 175 см вважався високим і струнким.

Отримані прямі дані про те, що порушення світлового режиму, надлишкове і цілодобове освітлення, електромагнітні поля, іонізуюче випромінювання, мікрохвилі подавляють продукцію мелатоніну, але сприяють канцерогенезу в молочній залозі та простаті. Останнє речення до уваги тим, хто полюбляє цілодобово дивитися в монітор комп'ютера, екран планшету, смартфона, засинати під телевизор. Крім того, що це заважає нормально засинати, воно ще може мати більш серйозні (катастрофічні) наслідки. Мелатонін і неідентифіковані епіталамічні пептиди можуть прямо чи опосередковано через серотонінергічні нейрони впливати на гіпоталамус, потрапляючи в нього через кров чи через ліквор III шлуночка. Під впливом мелатоніну відбувається зниження секреції гонадоліберину і гонадотропінів (фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів), меланоцитстимулюючого гормону, кортиколіберину і адренкортикотропного гормону. Звідси висновок: сексуальна активність в темний час доби не є фізіологічною. Мелатонін і, можливо, невизначені пептиди епіфізу індукують синтез ендогенних опіатів і гальмують (але не мелатонін) продукцію гормону росту. Ще один цікавий висновок: гормони епіфізу гальмують стрес-реалізуючу систему і активують стрес-лімітуючу (див. Тема 5.).

Через кров великої сільвієвої вени, куди парагіпофізарно можуть потрапляти продукти епіталамусу, вони можуть впливати на діяльність деяких периферичних ендокринних залоз. Вони можуть викликати проліферацію і редуцтазну активність гломерулярної зони кори наднирників, посилюючи синтез мінералокортикоїдів. Меланіну і його дериватам (5-окситриптофолам), а також і пептидам епіфізу в залежності від гормонального фону і стану гонад притаманні як антигонадний, так і прогонадний впливи на яєчники і сім'яники. Свідчення впливу епіфізу на вуглеводний обмін є неоднорідними (як і діючі речовини). Є як експериментальні дані про гіпоглікомізуючу дію епіфізарних факторів, так і клінічний синдром, при якому гіперплазія шишковидного тіла поєднується з цукровим діабетом і інсулінорезистентністю (синдром Рабсона-Менденхолла). Відмічена контрінсулярна дія препаратів саме мелатоніну. Враховуючі дані про чутливість шишковидної залози до електромагнітного випромінювання, встановлена пряма кореляція між кількістю часу, який діти проводять за монітором комп'ютера, і ступенем ризику захворювання на ювенільний діабет. Відмічається антипаратироїдний вплив екстрактів епіфізу, що спричиняє перехід кальцію з крові в тканини. До речі, епіфіз з віком часто кальціфікується. Цікаво, що при кальціфікації кальцинати не зачіпають пінеалоцити, тому вважається, що функція епіфізу при цьому не порушується.

Мелатонін, як ми вже зазначали, має седативну і снодійну дію. Безсоння, хвороби зміни часових поясів, депресивні синдроми, психози супроводжуються гіпомелатоніемією, яка проявляється в зниженні екскреції похідних мелатоніну із сечею.

Патологія епіфізу включає пухлини, гіпертрофію, атрофію, гіпоплазію, ішемічний і геморагічний некроз, диспротеїнози, стеатоз і ту ж кальцифікацію. Епіфізити (запалення епіфізу) можуть бути викликані інфекціями, сепсісом (зараження крові), автоімунними процесами і закінчуватися гліозами і склерозами.

Гіпоплазія (аплазія, недорозвинутість) епіфізу може бути вродженою чи наслідком здавлювання органу периферичними новоутвореннями. Може бути причиною передчасного статевого дозрівання.

Пухлини епіфізу – нечасті явища (1 % від всіх внутрішньочерепних неоплазм). Найбільш часто – це герміноми (гормонпродукуючі пінеаломи). Вражають переважно чоловіків, складаються не із зрілих епіфізарних елементів, а із зародкових клітин, які мігрували в середостіння і гонади, де саме можуть виникати ектопічні пінеаломи. Герміноми можуть проростати в гіпоталамус і інші сусідні з епіфізом частини мозку і викликати ряд патологічних синдромів: атрофію зорових нервів, нецукровий діабет (див. вище), гіпогонадізм, гідроцефалію, симптом Паріно – параліч погляду вгору із-за тиску епіталамусу на верхні горби чотирьохгорбкового тіла покришки середнього мозку. Характерна широка хода є ознакою тиску пухлини епіфізу на мозочок і стовбур мозку. Герміноми можуть виробляти хоріонічний гонадотропін і тим самим викликати передчасне статеве дозрівання і прискорення росту.

Бувають й негормонпродукуючі пухлини епіфізу (астроцитоми і гліобластоми), які можуть порушувати продукцію мелатоніну і впливати на синтез гіпоталамічних гонадоліберинів. Це також веде до передчасного пубертату. Повертаємося з того, з чого почалося дослідження епіфізу – *pubertatio praecox*.

Макрогенітостомія (синдром Пеліцці) – в перекладі «велике тіло статевих органів» - в 95 % вражає хлопчиків. Клінічно проявляється в ранньому розвитку вторинних статевих ознак, дозріванні гонад. Раннє - це до десяти років життя. Розвивається передчасно мускулатура і скелет. Але лінійний ріст гальмується андрогенами і, як наслідок, раннім закриттям метафізарних хрящів. Тулуб може бути дещо довшим за кінцівки (антимарфаноїдний хабітус, більше схоже на ахондроплазію).

Викликається пухлиною епіфізу. Доброякісні пінеалобластоми частіше зустрічаються у дорослих, ростуть повільно і не інфільтруються (вони ж доброякісні). Пінеабластоми (злоякісні пухлини) частіше зустрічаються у дітей, ростуть швидко, інфільтративно і відомі як ті, що активно дають метастази (це не в крові, це нові островці пухлини в інших частинах тіла, які

занеслися туди з потоками крові). Без лікування такі хворі можуть померти за 1-2 роки, в доброякісних випадках пухлина може розвиватися 7-10 років без виражених симптомів. Причини...? А хто може назвати причини неоплазій (пухлин)? Етіологічних факторів описано багато, але щодо конкретного випадку визначити причинний фактор практично неможливо. Ще років 30-40 назад були передбачення, що, якщо наука і медицина будуть розвиватися існуючими темпами, серцево-судинні захворювання і рак будуть невдовзі переможені і смертність впаде вполовину. Пройшли роки і поки що вони займають два перших місця серед причин летальних випадків. Не беремо до уваги COVAD-19, це, сподіваємося, - тимчасове явище.

Як можна зрозуміти, вищеописані випадки стосувалися недостатності функції епіфізу. Виділяють симптомокомплекс гіперпінеалізму (підвищеної функції), який супроводжується статевою інфальтильністю, євнухоїдним видом, високим зростом, довгими кінцівками, ожирінням, інсулінорезистентністю. Тобто, все навпаки відносно гіперфункції шишкоподібної залози. Але теж ненормально.

Приємними новинами є те, що гормон епіфізу мелатонін є активатором антиоксидантної системи, стимулятором протипухлинного імунітету – здатний підвищувати активність Т-лімфоцитів і синтез антитіл, петидні екстракти епіфізу стимулюють клітинний імунітет (специфічний і неспецифічний), секрецію опіатів ритмічно активує меланотонін. Ці пептиди (опіати) контролюють ряд параметрів імунологічної реактивності. Гормони епіфізу проявляють позитивний вплив при канцері молочної залози, що знайшло застосування в клініці.

З віком шишкоподібне тіло інволюціонує. Так як воно відповідає за біохронологічні функції, є припущення, що його інволюція пов'язана з старінням. Старечі психонейроендокринні і імунологічні зміни можуть бути наслідками епіфізірної недостатності. Дослідження кінця ХХ – початку ХХІ століть продемонстрували подовження життя у хребетних і безхребетних тварин за введення мелатоніну. Мелатонін виділяється не тільки епіфізом, а й клітинами дифузної ендокринної системи, де його може бути більше за епіфізарний, лейкоцитами, мастоцитами. Але є й дані про лейкозогенну дію мелатоніну. Дійсно, чогось в організмі мало – погано, багато – теж погано. Все повинно бути в гомеостатичних межах. Епіфізарний «пісок» складається не тільки з кальцифікатів, але і із апатитів з рекордним вмістом фтору, який пригнічує продукцію мелатоніну і може сприяти передчасному статевому дозріванню і вкороченню життєвого циклу у ссавців. Це на замітку тим, хто безконтрольно вживає фторовані сіль, зубну пасту з метою профілактики карієсу зубів.

Безумовно, шишковидна залоза до сих пір залишається однією з загадкових і маловивчених частин мозку, актуальним об'єктом для майбутніх наукових пошуків і, сподіваємося, знахідок.

Контрольні питання для самоперевірки

1. Де розташована шишкоподібна залоза?
2. Які основні гормони продукує епіфіз?
3. Які функції виконує мелатонін?
4. Як регулюється добовий ритм секреції мелатоніну?
5. Який вплив має епіфіз на статеве дозрівання?
6. Які зв'язки існують між епіфізом і гіпоталамо-гіпофізарною системою?
7. Які патологічні стани виникають при порушеннях функції епіфіза?
8. Яка роль епіфіза в адаптації до змін світлового режиму?
9. Які особливості іннервації епіфіза?
10. Який вплив мелатоніну на емоційні та поведінкові реакції?

Ситуаційні задачі

Задача 1

У підлітка з пухлиною епіфіза відзначено передчасне статеве дозрівання. Який механізм цього явища?

- А. Гіперсекреція мелатоніну
- Б. Дефіцит мелатоніну
- В. Підвищена продукція гонадотропінів
- Г. Дефіцит вазопресину

Задача 2

У працівника, який тривалий час працює в нічні зміни, виникають безсоння, дратівливість, зниження працездатності. Яке пояснення найбільш імовірне?

- А. Надлишок серотоніну
- Б. Порушення секреції мелатоніну

В. Дефіцит інсуліну

Г. Підвищений рівень адреналіну

Задача 3

У чоловіка 20 років спостерігається порушення добових ритмів, безсоння, схильність до депресивних станів. Який гормональний дефіцит може бути причиною?

А. Кортизол

Б. Мелатонін

В. Тироксин

Г. Пролактин

Задача 4

У тварин при зміні фотоперіоду (коротший світловий день) підвищується секреція мелатоніну, що призводить до сезонних змін репродуктивної поведінки. Який центральний механізм лежить в основі цього ефекту?

А. Пригнічення виділення гонадотропін-рилізінг-гормону

Б. Активація адренергічних шляхів гіпоталамуса

В. Зниження активності соматотропіну

Г. Посилення секреції вазопресину

Задача 5

У сезонних тварин підвищення рівня мелатоніну пов'язане зі зміною тривалості світлового дня. Які програми організму він насамперед регулює?

А. Секрецію інсуліну

Б. Добові ритми

В. Сезонні ритми розмноження

Г. Регуляцію глікемії

Задача 6

У сезонних птахів під час осіннього скорочення світлового дня концентрація гормону епіфіза підвищувалась і супроводжувалась змінами репродуктивної

активності. Який механізм регуляції тут реалізується?

- А. Сезонні ритми, опосередковані мелатоніном
- Б. Добові ритми сну-неспаннн
- В. Глікемічна регуляція
- Г. Терморегуляція

Задача 7

Пацієнт після тривалих нічних чергувань скаржиться на труднощі з концентрацією уваги. Який механізм найбільш імовірно пояснює цей стан?

- А. Порушення консолідації пам'яті через дефіцит мелатоніну вночі
- Б. Надмірна стимуляція соматостатином
- В. Зниження рівня глюкокортикоїдів
- Г. Гіперсекреція дофаміну вранці

Задача 8

У щурів, яких утримували у темряві 12 годин, концентрація гормону Х у плазмі зросла у 3 рази. Відомо, що він синтезується з серотоніну. Який це гормон?

- А. Адреналін
- Б. Мелатонін
- В. Тироксин
- Г. Вазопресин

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ЦЕНТРАЛЬНИХ ГОРМОНІВ НА ПОВЕДІНКУ

*Мало дофаміну, багато серотоніну - хвороба Паркінсона,
навпаки - шизофренія.....*

Центральна нейроендокринна регуляція виходить далеко за межі традиційного контролю вісцеральних функцій — вона безпосередньо залучена до когнітивних, емоційних та поведінкових процесів. Поведінкова адаптація у вищих тварин є результатом інтеграції електричних (нервових) і хімічних (гуморальних) сигналів, які формують цілісну відповідь організму. Центральні гормони, незалежно від місця синтезу (у гіпоталамусі чи в інших структурах мозку), здатні суттєво змінювати стан нервової системи. Вони виконують роль нейромодуляторів: змінюють збудливість нейронів, синаптичну пластичність, координацію мереж і навіть фазові співвідношення ритмів мозку. Такі сигнали формують своєрідне «тло», на якому нервові ансамблі сприймають сенсорні впливи, підсилюючи одні функціональні шляхи і послаблюючи інші, наприклад соціальну обробку в мигдалеподібному тілі чи консолідацію пам'яті в гіпокампі.

Вплив цих регуляторів охоплює широкий спектр проявів — від формування добових ритмів і регуляції сну до вибудовування складних соціальних стратегій. Серед таких механізмів особливо вирізняються гормони гіпоталамічного походження, зокрема окситоцин і вазопресин, а також мелатонін шишкоподібного тіла, що координує циркадну активність центральної нервової системи.

Окситоцин і вазопресин, будучи структурно спорідненими пептидними гормонами, тривалий час розглядалися переважно як регулятори вісцеральних функцій. Виявилося, що нейрони гіпоталамуса, які виробляють ці нейропептиди, спрямовують свої проєкції крім нейрогіпофізу по всьому мозку, зокрема в середній мозок і прилегле ядро, гіпокамп, мигдалину і фронтальну кору - усі ділянки з достатньою кількістю рецепторів до цих регуляторів. Отже, що ці гормони беруть активну участь у формуванні складних поведінкових проявів, пов'язаних із соціальною взаємодією, процесами пам'яті та емоційними реакціями. Завдяки такій багатогранності їх доцільно розглядати як центральні нейромодулятори, що визначають пластичність та адаптивність індивіда у середовищі. Без участі цих пептидів формування стійких соціальних зв'язків було б принципово ускладнене — сигнали прийняття й довіри просто не отримали б належного біологічного підкріплення.

Окситоцин і поведінка

Окситоцин є пептидним гормоном і водночас нейрональним модератором, що інтегрує ендокринну та нейронну регуляцію соціальної поведінки. Як уже зазначалося, його синтез зосереджений переважно у великоклітинних нейронах паравентрикулярних і супраоптичних ядер гіпоталамуса. Особливістю цих клітин є здатність вивільняти окситоцин як у кров через систему нейрогіпофіза, так і безпосередньо у тканину мозку.

Завдяки цьому він позначається на двох рівнях організму: змінює загальний гормональний профіль і водночас налаштовує активність локальних нейронних мереж, відповідальних за емоції, увагу, пам'ять та соціальні реакції. У поведінковому плані це сприяє формуванню програм прихильності та довіри, проте в контекст-залежний спосіб. Доброзичливість зростає щодо «своїх» (членів групи), тоді як у ситуації конкуренції може посилюватися настороженість до представників інших груп. Гормон не просто стимулює товариськість — він робить її біологічно вибірковою.

Найбільш послідовно окситоцин реалізує свою дію у нейронних мережах мозку, що відповідають за розпізнання та оцінку емоційної значущості соціальних сигналів. Активуючи ланцюги винагороди, він забезпечує позитивний ефект при контактах «обличчя-до-обличчя», жестах турботи, тактильному контакті чи спільних діях. Так формується механізм «соціального підкріплення»: взаємодія стає не просто корисною, а емоційно привабливою, що підвищує ймовірність її повторення. У класичних експериментах на лугових полівках формування моногамних пар і тривалих партнерських зв'язків прямо залежить від вираженості окситоцин-чутливих рецепторів у ділянках, пов'язаних із винагородою та контролем поведінки. У людини аналогічні закономірності проявляються як зростання довіри, емпатії та готовності до кооперації в межах значущої групи — сім'ї, малої спільноти чи професійного колективу.

Окситоцин має ще одну важливу властивість — здатність пом'якшувати стресову відповідь. На рівні систем організму це реалізується двома шляхами. По-перше, він знижує активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі: у типових соціальних контекстах, пов'язаних із доглядом, контактом та взаємодопомогою, секреція кортизолу пригнічується під впливом окситоцину, що зменшує фон тривоги, зберігає когнітивну гнучкість і полегшує соціальне навчання. По-друге, він впливає на автономну регуляцію, послаблюючи симпатичний компонент і сприяючи вагус-опосередкованому відновленню: нормалізується частота серцевих скорочень, знижується системний судинний тонус, активуються травна і репродуктивна системи. Практично це означає, що людина швидше виходить зі стану надмірної пильності, краще утримує увагу на соціально значущих сигналах і менше перевантажується емоційним шумом.

Окситоцин впливає на пам'ять вибірково, залежно від того, наскільки подія важлива для соціальної поведінки. Він працює радше як фільтр пріоритетів: допомагає краще запам'ятати ті стимули, які важливі для встановлення, підтримання чи регуляції стосунків. Тому найбільш стійко він позначається на кодуванні та відтворенні емоційно забарвлених соціальних епізодів — виразі обличчя співрозмовника, тембрі його голосу, інтонаціях, а також жестах чи інших невербальних сигналах, що вказують на прийняття чи відторгнення. Наприклад жінки в стадії лактації є досить афіліативними (звичайно, окситоцину ж багато), але результати їх навчання часто погіршуються. Справа не в тому, що вони погано пам'ятають навчальний матеріал, вони його просто не запам'ятовують. Вектор їхньої поведінки і думок знаходиться зовсім в іншій площині: де дитина, з

ким, чи нагодована, чи в безпеці? Дослідження показують, що у жінок окситоцин найчастіше посилює саме емоційне кодування: вони краще запам'ятовують відтінки емоцій у соціальних ситуаціях, точніше відтворюють деталі взаємодії, і ці спогади довше зберігаються. Це може мати адаптивний сенс — для формування стійких соціальних зв'язків, вибору надійних партнерів чи підтримання емоційної єдності всередині групи. У чоловіків картина інша. Ефекти окситоцину пов'язані не стільки з емоційними нюансами, скільки з поліпшенням здатності розпізнавати соціальні сигнали загалом і будувати стійкі уявлення про структуру взаємодій у групі. Наприклад, експерименти показують, що чоловіки після введення окситоцину точніше визначають, хто є союзником, а хто — потенційним конкурентом, і краще відтворюють інформацію про статусні позиції чи ієрархічні відносини. Ці відмінності значною мірою обумовлені гормональним фоном. У жінок естрогени протягом менструального циклу підвищують чутливість окситоцин-залежних нейронних мереж до позитивних соціальних стимулів — тому для них характернішим є посилення емоційного тону спогадів та закріплення позитивно забарвлених соціальних епізодів. У чоловіків вирішальною є взаємодія окситоцину з тестостероном: останній зміщує ефекти у бік конкурентних аспектів поведінки, загострює увагу до сигналів суперництва й соціального статусу. Одночасна дія окситоцину та високих рівнів пролактину формує особливий режим роботи пам'яті й мотивації, спрямованих на догляд і захист потомства, тобто будь-які сигнали від дитини (плач, запах, рухи) стають надзвичайно помітними й запам'ятовуються краще, ніж будь-які несоціальні стимули. У тваринних моделях це проявляється у стійкій перевазі пам'яті материнських сигналів над іншою інформацією, що має очевидне адаптивне значення для виживання потомства.

Отже, окситоцин не просто «покрощує пам'ять», а перебудовує її таким чином, щоб у центрі уваги опинилися саме ті аспекти соціальної взаємодії, які є найбільш значущими для статі, віку, гормонального стану та конкретної ситуації.

Окситоцин не є універсальним гальмом агресії. Він радше перерозподіляє ресурси уваги й емоцій у бік тих, кого система ідентифікує як «своїх». Це добре видно у поведінкових взаємодіях «свій/чужий», тобто у межах близьких стосунків зростає довіра, знижується настороженість і швидше формується кооперація, натомість у ситуаціях соціальної конкуренції або при загрозі групі окситоцин може співіснувати з підвищеною захисною реакцією щодо чужих. Така вибірковість залежно від контексту підкреслює те, що гормон не диктує поведінку, а забезпечує адекватну оцінку соціальних сигналів залежно від попереднього досвіду, групової приналежності та конкретного стану середовища.

Ефекти окситоцину посилюються та деталізуються у взаємодії з низкою систем (табл. 5.1). З дофаміном він формує емоційно-мотиваційний профіль взаємодії: соціальні стимули отримують вищий підкріплювальний потенціал, завдяки чому легше закріплюються навички співпраці і довіри. З серотоніном окситоцин стабілізує емоційний тон і знижує імпульсивність у соціальних контактах. Взаємодія з ендогенними опіатами додає відчуття емоційного комфорту й

зменшує напруженість. У стресових умовах баланс із кортикотропін-релізінг-гормоном є принциповим: коли переважає КРГ і гіперактивація ГГН-осі (гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової), соціальні ефекти окситоцину послаблюються, пріоритет переходить до реакцій виживання. Тривалий якісний сон, що залежить від мелатоніну, відновлює чутливість до окситоцин-залежних підкріплень і робить соціальне навчання ефективнішим. У репродуктивному контексті спільна дія з пролактином і статевими стероїдами пояснює феномен швидкого виникнення і стійкого підтримання батьківської мотивації.

Таблиця 5.1

Взаємодія окситоцину з іншими системами

Система / медіатор	Характер взаємодії	Функціональне значення
Дофамінергічна система (прилегле ядро)	Підсилення дофамінергічної передачі	Позитивне підкріплення соціальних контактів, підвищення їхньої мотиваційної цінності
Серотонінергічні шляхи	Модуляція серотонінового тону	Стабілізація емоційного стану, зниження імпульсивності
Ендогенні опіоїди (β -ендорфіни)	Синергічна дія з окситоцином	Зменшення відчуття соціальної ізоляції, підвищення комфорту міжособистісних контактів
Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь (КРГ, кортизол)	Двостороння регуляція: стрес зменшує ефекти окситоцину; окситоцин пригнічує надмірну активацію осі	Баланс між реакціями виживання та соціальною поведінкою

Спробуємо пояснити дію окситоцину на поведінку більш детально, простіше і з прикладами. Окситоцин разом із підготовкою тіла самиці до пологів і лактації сприяє материнській поведінці. Після пологів мозок самиці збільшує вироблення окситоцину і вироблення рецепторів до нього, тобто підвищується чутливість до нейропептиду. Якщо ввести окситоцин в мозок незайманої щурихи, вона буде поводитися по-материнськи (доглядати і облизувати щуренят), якщо заблокувати дію окситоцину у матері-щурихи, вона перестане поводитися як мати (годувати дітей). Якщо вприснути спрей із окситоцином жінці в нос, і немовлята стають для неї привабливішими. Як було зазначено, окситоцин відіграє центральну роль у самиць ссавців у запам'ятовуванні котра дитина - їхня. Але тільки на дітях роль окситоцину не обмежується. У видів, що утворюють подружні зв'язки, окситоцин їх зміцнює, активує чищення шерсті і багато фізичних контактів в парі, тому самка воліє горнутися до саме свого партнера. Окситоцин відіграє певну роль в паруванні людей. Навіть на першому побаченні рівень окситоцину в крові пар підвищений. В подальшому із ростом рівня гормону буде міцнішати фізична прив'язаність, синхронізуватися поведінка, стосунки будуть тривалішими.

Чоловіки, які мають стабільні стосунки, менше цікавляться сторонніми жінками чи менше часу витрачають на вивчання фото привабливих жінок.

Навіть коли собака і її власник спілкуються, у них виділяється окситоцин. Якщо дати собаці окситоцин, він чи вона будуть довше дивитися господарю в очі тим самим підвищуючи рівень окситоцину і господаря. Отже, гормон, який забезпечує зв'язок між матір'ю і немовлям, забезпечує і зв'язок між видами.

Для окситоцин-залежної поведінки особливе значення мають сигнали безпосереднього тілесного контакту та соціальної близькості: дотик, запах, голос, спільний ритм дій. Тактильний контакт — погладжування, контакт шкіра-до-шкіри після пологів, доглядова поведінка — спричиняє хвилю виділення окситоцину, яка виразно позначається на вегетативних показниках: сповільнюється серцебиття, поглиблюється дихання, зменшується тонус скелетної мускулатури. На когнітивному рівні зростає толерантність до двозначних сигналів і легше зчитуються доброзичливі наміри партнера по взаємодії. У гризунів надійними тригерами служать також хемосенсорні сигнали; саме через них швидко відновлюються материнські реакції навіть після тимчасового розділення з потомством.

Окситоцин полегшує розрізнення між реальною загрозою і безпечним контекстом, завдяки чому зменшується генералізація страху і полегшується згасання страхових реакцій. У поведінкових завданнях це виражається у меншому перенесенні тривоги на нейтральні стимули та швидшому формуванні маркерів безпеки. Вночі, коли добові ритми сприяють консолідації пам'яті, ефект окситоцину узгоджується з фізіологічним зниженням кортизолу: емоційно значущі соціальні спогади закріплюються, не перевантажуючи систему надмірною тривожністю. Отже, окситоцин гальмує центральну мигдалину (активується на загрозові сигнали), знижує страх і тривожність та активує парасимпатичну нервову систему, що узгоджується з ефектами парування.

Порушення окситоцин-залежних механізмів співвідносять із соціальною тривожністю, розладами аутистичного спектра, труднощами емпатійного розпізнавання. Інтраназальні форми окситоцину в низці досліджень покращували розпізнавання емоцій, знижували соціальну тривогу або підсилювали довіру в завданнях типу «гра на довіру». Водночас результати залишаються неоднорідними: ефект залежить від індивідуальних відмінностей, статі, попереднього досвіду, поточного рівня стресу, а також від того, чи сприймає система взаємодію як знайому чи чужу. Це узгоджується з головним принципом: окситоцин — не кнопка доброти, а регулятор ваги соціальних сигналів, що функціонує у зв'язці з добовими ритмами, стресовою реактивністю, станом сну та репродуктивним фоном.

У людини окситоцин позначається на механізмах соціальної пам'яті по-різному залежно від статі. Дослідження показали, що у жінок він сприяє кращій консолідації позитивних соціальних спогадів і послаблює вплив негативних емоційних подій, тоді як у чоловіків робить пам'ять вибірковішою, з акцентом на конкурентів та потенційних партнерів. Така диференціація сприяє адаптивним

відмінностям між статями: жінки отримують більший захист від стресу і зміцнюють соціальні зв'язки, а чоловіки краще запам'ятовують ситуації, важливі для суперництва й відтворення.

Окситоцин є ефективним в лікуванні неврозів з дисфонією (похмурий, сердитий, злісно-подрозливий настрій). Треба відмітити, що у таких хворих спостерігалось поєднання неприємних спогадів, поєднаних з певною людиною. Таким чином, терапевтичний ефект окситоцину проявляється в тому, що він 1) послаблює спогади, 2) зменшує тривожність і 3) збільшує афіліацію.

Отже, загалом окситоцин можна назвати просоціальним гормоном. Він спричиняє сприйняття чужих облич як таких, що більше гідні довіри, допомагає визначати щасливі вирази обличчя (на відміну від сердитих, переляканих чи нейтральних) та слова з позитивним підкріпленням, робить людей милосерднішими (особливо тих, хто має більш чутливі окситоцинові рецептори), сприйнятливими до соціального підкріплення.

Вазопресин і його вплив на поведінку

Вазопресин, поряд з окситоцином, належить до найважливіших нейропептидів гіпоталамуса, що впливають не лише на гомеостатичні функції, а й на складні аспекти соціальної поведінки. Класично він відомий як вазоконстрикторний і антидіуретичний гормон, однак дедалі більше досліджень звертають увагу на його роль у формуванні пам'яті, регуляції агресії, партнерської прихильності та статевої мотивації (табл. 5.2).

Вибірковість виділення вазопресину у мозку відображається у локалізації його рецепторів. Висока концентрація рецепторів V1a виявлена у гіпокампі, мигдалеподібному тілі та прилеглому ядрі, що і визначає вплив цього пептиду на емоційні й когнітивні процеси. Активація V1a-рецепторів у гіпокампі забезпечує закріплення інформації про індивідуальні соціальні сигнали: тварина або людина впізнає знайомих особин. Блокада цих рецепторів різко порушує здатність розпізнавати вже відомих індивідів при збереженні інших форм пам'яті. У гіпоталамусі додаткове значення мають V1b-рецептори, через які вазопресин підсилює секрецію кортикотропін-рилізінг-гормону та стимулює роботу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, забезпечуючи готовність до стресової відповіді.

Відмінності у впливі вазопресину на поведінку, залежно від статі, досить чіткі. У чоловіків він частіше пов'язаний із посиленням просторової пам'яті та орієнтації у середовищі, тоді як у жінок виразнішим є вплив на відтворення емоційних сигналів. Роберт Сапольські наголошує, що вазопресин у чоловіків тісно пов'язаний з поведінкою захисного типу — охороною території, сім'ї чи соціальної групи. Цей ефект підсилюється дією тестостерону, який збільшує експресію V1a-рецепторів у ділянках мозку, відповідальних за агресивність та домінування.

Дослідження на лугових полівках (*Microtus ochrogaster*) показали, що висока щільність V1a-рецепторів у прилеглому ядрі забезпечує стійкість парних зв'язків і партнерську охоронну поведінку. У близьких видів полівок, що не утворюють

моногамних пар, ця рецепторна система розвинена набагато слабше. Цей приклад наочно ілюструє, як невеликі нейрохімічні відмінності можуть визначати принципово різні стратегії соціальної поведінки.

Таблиця 5.2

Центральні ефекти вазопресину та їхні механізми

Аспект дії	Нейрофізіологічні механізми	Поведінкові прояви	Взаємодія з іншими системами
Соціальна пам'ять	Активація V1a-рецепторів у гіпокампі (зона CA2), мигдалеподібному тілі, вентральному палідумі	Розпізнавання знайомих, закріплення ієрархічних зв'язків	Спільна дія з дофаміном у прилеглому ядрі підсилює соціальну домінацію
Агресія і територіальність	V1a- та V1b-рецептори в гіпоталамусі; активація ГГН-осі	Захист території, до агресія конкурентів	Тестостерон посилює експресію V1a-рецепторів, збільшуючи агресивність
Партнерська прихильність	Висока щільність V1a-рецепторів у прилеглому ядрі та вентральному палідумі	Моногамна поведінка, охоронна поведінка партнера, догляд за потомством	Синергія з окситоцином: прихильність (окситоцин) + захист (вазопресин)
Стрессова відповідь	V1b-рецептори стимулюють секрецію КРГ → активація ГГН-осі	Готовність до мобілізації, тривожність	Функціональний антагонізм до окситоцину, що гальмує стресові реакції
Статеві відмінності	Вища чутливість чоловіків до вазопресинової модуляції (під дією тестостерону)	Чоловіки: просторове орієнтування, агресія; жінки: емоційна пам'ять, прихильність	Модулюється рівнем статевих стероїдів
Генетичні та епігенетичні фактори	Поліморфізми AVPR1A; зміни експресії рецепторів під впливом перинатального стресу	Варіації у сімейній поведінці, емпатії, альтруїзмі	Критичні періоди розвитку визначають чутливість системи в дорослому віці

У поєднанні з окситоцином вазопресин формує баланс між соціальною прихильністю та настороженістю: якщо окситоцин знижує рівень тривоги та сприяє довірливим контактам, то вазопресин посилює настороженість і готовність до агресії. Такий баланс особливо чітко проявляється у самців лугових полівок: окситоцин сприяє формуванню прихильності до партнера, а вазопресин забезпечує агресивний захист від конкурентів. У людини ця взаємодія

відображається у поєднанні довіри всередині соціальної групи з недовірою до чужих.

Вазопресин також взаємодіє з кортикотропін-релізінг-гормоном, посилюючи активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі і стимулюючи секрецію кортизолу. Така дія підвищує стресову готовність і мобілізаційні реакції, проте при тривалому стресі може призводити до гіперактивності цієї системи й формування тривожних розладів. На відміну від окситоцину, який частково гальмує реакції стресу, вазопресин посилює їх, створюючи функціональний антагонізм, але водночас і необхідний баланс у забезпеченні адаптаційних можливостей.

Вазопресин, на відміну від окситоцину, має виразнішу дію на механізми соціальної пам'яті, що стосуються розпізнавання знайомих і збереження інформації про ієрархічні стосунки. Його дія реалізується через V1a-рецептори гіпокамп, мигдалеподібного тіла та гіпоталамічних структур. У гризунів блокада цих рецепторів у гіпокампі призводить до втрати здатності розрізняти знайомих особин, що підтверджує ключову роль вазопресину у соціальній пам'яті. Підвищення активності цієї системи, навпаки, посилює захисну агресію та територіальну поведінку. У самців лугових полівок саме висока щільність V1a-рецепторів у вентральному палідумі виявилася критичною для прояву моногамної поведінки та догляду за потомством.

Вплив вазопресину на пам'ять та поведінку, як і у випадку з окситоцином, різниться залежно від статі. У чоловіків він сприяє кращому запам'ятовуванню соціальних сигналів, пов'язаних з конкуренцією та домінуванням, тоді як у жінок вазопресин більше підтримує пам'ять на емоційно значущі стосунки та партнерські зв'язки. Чоловіки загалом демонструють вищу чутливість до вазопресинової модуляції когнітивних процесів, і цей ефект посилюється під дією тестостерону.

Поєднана дія окситоцину й вазопресину створює функціональний баланс у регуляції соціальної поведінки. Окситоцин формує основу для довіри, прихильності та позитивної соціальної пам'яті, тоді як вазопресин забезпечує захисний компонент — настороженість, територіальність та агресивну готовність. Разом вони утворюють складну інтегративну систему, що визначає, які події зберігатимуться у пам'яті, як індивід буде реагувати на своїх і чужих та яким чином вибудовуватиме соціальні стратегії.

Функціональна дія центральних гормонів не є ізольованою. Вони тісно переплітають свої ефекти з іншими гормональними та медіаторними системами мозку й периферії, створюючи складну мережу регуляції поведінки. Саме ця інтегративність і дозволяє їм виступати не лише ендокринними факторами, а й потужними модуляторами когнітивних і соціальних процесів.

Вазопресин у своїй дії нерідко є функціональним антагоністом і водночас партнером окситоцину. Він підсилює відповідь ГГН-осі, стимулює секрецію АКТГ і формує готовність до агресивного або оборонного реагування. У чоловіків цей ефект підсилюється тестостероном, який збільшує експресію V1a-

рецепторів у відповідних ділянках мозку. Взаємодія вазопресину з кортикотропін-рилізинг-гормоном створює механізм, через який соціальна пам'ять поєднується з реактивністю до стресу: розпізнавання свого і чужого прямо позначається на силі стресової відповіді. Крім того, у поєднанні з дофаміном вазопресин підтримує стратегії соціальної домінації та територіального контролю.

АКТГ і вазопресин ефективні як терапевтичний засіб при порушенні пам'яті, орієнтування в просторі, уваги у хворих з інсультами, церебральним атеросклерозом, черепно-мозковими травмами. За нервової анорексії відмічається висока активність вазопресинергічних систем і низька - окситоцинергічних. При шизофренії навпаки - збільшена активність систем окситоцину при зниженні вазопресинової активності. Цей факт зумовлює терапевтичний ефект вазопресину на ряд шизофренічних симптомів. Окситоцин може бути пов'язаний з рядом позитивних симптомів шизофренії, таких як галюцинації. Ймовірно, окситоцин грає певну роль за нав'язливих станів.

Аномалії в фізіології окситоцину і вазопресину підвищують ризик розладів соціалізації майже до розладів аутистичного спектра (РАС). Люди з РАС демонструють притуплену реакцію на обличчя, що асоціюють з дефектами генів, пов'язаних з окситоцином і вазопресином, з негенетичним механізмом пригнічення рецептора окситоцину та з низьким рівнем самих рецепторів. У деяких індивідів з РАС ці нейропептиди можуть покращити зоровий контакт.

Окситоцин і вазопресин зменшують агресію у самиць-щурів, але не агресію для захисту потомства. Вазопресин посилює агресію у самців-гризунів, правда у тих, які вже були агресивні. Тобто цей ефект залежить від індивідуального та соціального аспектів. При тестуванні на мимовільне упередження у людей теж були отримані цікаві результати. При вирішенні питання ким можна пожертвувати з представників чотирьох аутгруп - вихідців з Близького Сходу, німців, нідерландців - під впливом окситоцину обстежувані (білі американці) мали менше бажання пожертвувати нідерландцем, ніж іншими. А це - етноцентризм і ксенофобія. Тобто не зовсім загальна просоціальність. Тобто, поведінкова дія цих пептидів залежить від соціального контексту і середовища перебування.

Пролактин і поведінка

Якщо окситоцин і вазопресин визначають фундаментальні механізми соціальної прихильності, довіри й настороженості, то пролактин розширює цей спектр, інтегруючи соціальну поведінку з репродуктивними та батьківськими програмами. Він виступає своєрідним «гормоном догляду», що забезпечує стійку мотивацію до турботи про потомство і водночас впливає на емоційний стан, формуючи основу для альтруїстичної поведінки в ширшому сенсі. Дія пролактину виходить далеко за межі лактації: його рецептори виявлені в гіпоталамусі, прилеглому ядрі, гіпокампі та мигдалеподібному тілі, що і забезпечує вплив на емоційне реагування, соціальну пам'ять та мотиваційні процеси (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Центральні ефекти пролактину

Аспект дії	Нейрофізіологічні механізми	Поведінкові прояви	Взаємодія з іншими системами
Батьківська мотивація	Дія на гіпоталамус та мезолімбічну систему	Формування доглядової поведінки, захист потомства	Спільна дія з окситоцином
Соціальна прихильність	Модуляція дофамінергічних шляхів винагороди	Посилення відчуття задоволення від турботи	Підкріплення альтруїстичної поведінки
Регуляція стресу	Взаємодія з ГГН-віссю, зниження секреції кортизолу	Зменшення тривоги, збереження когнітивної гнучкості	Частково подібний ефект до окситоцину
Репродуктивний контекст	Взаємодія з гонадотропінами та статевими стероїдами	Стабільність лактації, підтримання материнської поведінки	Інтеграція з естрогенами й прогестероном
Емоційна сфера	Модуляція серотонінергічної передачі	Зниження агресії, стабілізація настрою	Вплив на профіль соціальної толерантності
Клінічні аспекти	Гіперпролактинемія → зміни у поведінці, депресія	Зниження статевої мотивації, підвищена тривожність	Патологічні зміни у балансі з дофаміном

Нейробіологічні дослідження показали, що підвищений рівень пролактину змінює активність дофамінергічних і серотонінергічних систем, сприяючи зниженню оборонної агресії й підсилюючи стійкість до стресу. У цьому сенсі пролактин є гормоном, що стабілізує соціальні зв'язки, зберігаючи поведінкові стратегії, орієнтовані на підтримку спільності.

Щодо когнітивних процесів: експериментальні роботи на гризунах демонструють, що підвищення рівня пролактину покращує запам'ятовування сигналів соціальної взаємодії та полегшує формування довготривалої пам'яті. У людини зміни його рівня корелюють із показниками емоційної пам'яті та соціальної чутливості, що підтверджує роль пролактину у модуляції когнітивних механізмів.

Відмінності у впливі пролактину залежно від статі теж цілком виразні. У жінок він є критично важливим для поведінки, пов'язаної з доглядом за дітьми («гормон материнської любов») і підтримкою емоційних зв'язків, тоді як у чоловіків підвищення його рівня асоціюється з пом'якшенням агресивності у соціальному контексті та більшою включеністю у доглядову поведінку. Показово, що у багатьох видів саме зміни пролактину у самців є передумовою формування «батьківських» стратегій.

Інтегративна дія пролактину проявляється у його взаємодії з окситоцином та вазопресином: перший створює основу довіри й прихильності, другий забезпечує настороженість і захист, тоді як пролактин підтримує сталість цих зв'язків, формуючи довготривалу поведінкову програму. Через вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь пролактин частково знижує реактивність до стресу, забезпечуючи адаптаційний резерв для соціальної взаємодії.

Таким чином, пролактин займає особливе місце серед центральних гормонів: він не лише модулює когнітивні й емоційні процеси, а й створює фізіологічне підґрунтя для поведінкових стратегій догляду й підтримки, що забезпечують тривалі соціальні зв'язки.

Якщо пролактин визначає батьківську мотивацію і пов'язує соціальну поведінку з репродуктивними процесами, то мелатонін відіграє особливу роль у часовій організації цих процесів. Він є не лише «гормоном сну», а й ключовим регулятором добових ритмів, які задають темп і ефективність когнітивних, емоційних та соціальних реакцій.

Мелатонін і його роль у регуляції поведінки

Мелатонін — один із центральних гормонів, дія якого визначається не абсолютним рівнем, а часовою структурою секреції. Нічне продукування його епіфізом, кероване супрахіазматичними ядрами гіпоталамуса, забезпечує організму своєрідний «сигнал часу», узгоджуючи внутрішні біоритми з умовами зовнішнього середовища. Саме ця властивість робить мелатонін ключовим регулятором не лише добових ритмів, а й поведінкових процесів, що залежать від когнітивної, емоційної та соціальної активності (табл. 5.4).

Роль мелатоніну в регуляції сну є однією з найбільш вивчених. На відміну від класичних седативних засобів, він не пригнічує нейронну активність безпосередньо, а діє через специфічні MT1- і MT2-рецептори у гіпоталамусі та стовбурі мозку. Знижуючи активність збуджувальних мереж пильності, він створює умови для фізіологічного переходу до сну та формування повноцінної структури його фаз. Головними мішенями цього впливу є ГАМК-ергічні нейрони гіпоталамуса й ретикулярна система стовбура мозку. Достатня вечірня секреція мелатоніну скорочує латентність засинання й забезпечує якісний повільнохвильовий сон, що є критично важливим для консолідації пам'яті та відновлення когнітивної працездатності.

Когнітивні аспекти дії мелатоніну тісно пов'язані з його впливом на гіпокамп, де він модулює процеси довготривалої потенціації, сприяючи формуванню стабільних слідів пам'яті. Дефіцит мелатоніну або десинхронізація його виділення при змінній роботі чи зміні часових поясів супроводжується погіршенням уваги, зниженням здатності до навчання й когнітивної гнучкості, що підтверджено як в експерименті, так і клінічно. Фармакологічні препарати мелатоніну здатні відновлювати порушені когнітивні функції й нормалізувати поведінкові реакції в таких умовах.

Емоційна сфера є ще однією мішенню мелатонінової регуляції. Через нічне пригнічення активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі він знижує

секрецію кортизолу, створюючи умови для відновлення нейрональних мереж, що відповідають за стресову адаптацію. У такий спосіб мелатонін захищає мозок від хронічного виснаження структур, відповідальних за пам'ять і навчання. Хронічне зниження його секреції асоціюється з підвищеною тривожністю, депресивними симптомами та емоційною нестабільністю. Відомо також, що профіль нічної продукції мелатоніну змінюється при сезонних афективних розладах, що підтверджує його роль у зв'язку між світловим середовищем і психоемоційними станами.

Таблиця 5.4

Центральні ефекти мелатоніну та їхні механізми

Аспект дії	Нейрофізіологічні механізми	Поведінкові прояви	Взаємодія з іншими системами
Сон і пам'ять	MT1/MT2-рецептори у гіпоталамусі та стовбурі мозку; вплив на ГАМК-ергічні нейрони; модифікація активності гіпокампа	Фізіологічний перехід до сну, консолідація пам'яті, підтримка уваги	Узгодження з супрахіазматичним ядром; інтеграція з глутаматергічною й ГАМК-ергічною системами
Емоційна регуляція	Пригнічення активності ГГН-осі вночі; зменшення секреції КРГ і кортизолу	Зниження тривожності, профілактика депресивних станів, емоційна стабільність	Антагонізм до кортизолу; взаємодія із серотонінергічною системою
Соціальна й репродуктивна поведінка	Модуляція продукції гонадоліберину; вплив на мезолімбічні дофамінові шляхи	Сезонність репродуктивної поведінки (у тварин), зміни соціальної активності у людини	Інтеграція з дофаміною та серотоніною системами; узгодження з фотоперіодом
Когнітивні функції	Регуляція пластичності гіпокампа; контроль добових коливань нейрональної активності	Збереження слідів пам'яті, когнітивна гнучкість і стабільність	Взаємодія з кортикальними мережами; залежність від циркадних ритмів супрахіазматичного ядра

Соціально-поведінкові ефекти мелатоніну проявляються через взаємодію з репродуктивною та мотиваційною системами. У тварин він визначає сезонність статевої поведінки, впливаючи на секрецію гонадоліберину і, відповідно, на активність гонадотропних осей. У людини ці ефекти менш виражені, проте відображаються у коливаннях настрою, працездатності та рівня соціальної активності залежно від тривалості світлового дня. Нічний дефіцит мелатоніну може призводити до гіперактивності дофамінових шляхів, що клінічно

проявляється імпульсивністю, тривожністю чи порушенням контролю поведінки. Натомість адекватний рівень секреції забезпечує баланс між процесами активації й відновлення — передумову когнітивної стабільності та соціальної адаптації.

Загалом мелатонін виступає своєрідним синхронізатором, що поєднує добову ритміку організму з когнітивними, емоційними й соціальними аспектами поведінки.

Соматотропний гормон і поведінка

Соматотропний гормон (СТГ), як правило, фігурує в контексті росту й метаболізму, однак його зв'язок із мозком аж ніяк не обмежується підшкірно-жировою клітковиною і трубчастими кістками. Рецептори до СТГ виявлені в гіпокампі, гіпоталамусі, мигдалеподібному тілі, базальних гангліях та корі. Більшу частину центральних ефектів СТГ реалізує через інсуліноподібний фактор росту першого типу (ІФР-I) — білок, що виробляється переважно в печінці у відповідь на СТГ і здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Один із найнаочніших зв'язків між СТГ і функціями мозку — ритмічність його секреції. Близько 70% добової кількості гормону виділяється під час глибокого повільнохвильового сну — синхронно зі сплесками дельта-хвиль. Причому зв'язок двосторонній: той самий гіпоталамічний соматоліберин, що запускає виділення СТГ, одночасно підсилює повільнохвильовий сон. Таким чином СТГ — це і наслідок якісного сну, і його активний учасник. Практично це означає, що хронічне недосипання неминуче позначається на соматотропній осі, а разом із нею — і на нейропластичних процесах, які від неї залежать.

Найбільш переконливо поведінкова роль СТГ проявляється тоді, коли його бракує. Дорослі пацієнти з набутою недостатністю гіпофіза по соматотропній осі — наприклад, після хірургічних втручань на гіпофізі — описують картину, далеку від «просто повільного росту»: вони вже виросли. Їхні скарги — хронічна втома, апатія, погіршення пам'яті й концентрації — поєднуються з вираженою соціальною замкнутістю та підвищеною тривожністю. Метааналіз досліджень замісної терапії СТГ підтвердив суттєве покращення настрою, когнітивної функції та якості соціальної взаємодії, і ці ефекти зберігалися навіть після корекції метаболічних показників. Тобто гормон безпосередньо позначається на емоційному тлі та когнітивній продуктивності — незалежно від того, чи «ростуть» від нього кістки.

У тваринних моделях цей зв'язок вдалося підтвердити більш прямолінійно. Щури з генетичним дефіцитом СТГ демонструють стійке погіршення в лабіринтових завданнях і задачах на розпізнавання об'єктів. Введення ІФР-I частково відновлює ці функції — через стимуляцію нейрогенезу в зубчастій звивині гіпокампа і підвищення синаптичної щільності. ІФР-I є одним із найпотужніших ендогенних стимуляторів нейрогенезу в дорослому мозку — що робить всю соматотропну вісь повноправним учасником процесів навчання й адаптації протягом усього дорослого життя, а не лише в період росту.

У взаємодії з іншими системами особливо показова пара СТГ — кортизол. Взагалі то СТГ є одним із учасників стрес-реалізуючої системи (див. далі). Але

тривалий потужний хронічний стрес і гіперкортизолемія пригнічують нічну секрецію СТГ і знижують чутливість тканин до ІФР-I. Саме тому тривалий стрес погіршує пам'ять і навчання не лише через пряму токсичну дію кортизолу на гіпокамп, а й паралельно — через виснаження нейрорегенеративних ресурсів, що залежать від соматотропної осі. Дофамін, навпаки, стимулює секрецію СТГ через D₂-рецептори гіпоталамуса — пов'язуючи мотиваційну активність і стани новизни з підсиленням нейропластичності. Фізичне навантаження є одним із найпотужніших природних стимуляторів СТГ і, цілком імовірно, реалізує частину своїх добре відомих когнітивних ефектів саме через цей механізм.

Таким чином, СТГ можна розглядати як «гормон нейрорегенерації» — той, що підтримує здатність мозку перебудовуватися у відповідь на навчання, фізичну активність і відновлення після стресу. Його поведінкові ефекти менш «соціальні», ніж в окситоцину, і менш пов'язані з часовою організацією, ніж в мелатоніну, — але саме тому вони особливо добре помітні тоді, коли ця підтримувальна функція зникає (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Центральні ефекти соматотропного гормону та їхні механізми

Аспект дії	Нейрофізіологічні механізми	Поведінкові прояви	Взаємодія з іншими системами
Нейрогенез і пластичність	ІФР-I стимулює нейрогенез у зубчастій звивині гіпокампа; підвищує синаптичну щільність і довготривалу потенціацію	Покращення просторової пам'яті, прискорення навчованості	Взаємодія з тиреоїдними гормонами та інсуліном; потенціювання ефектів фізичного навантаження
Сон та відновлення	Соматоліберин підсилює повільнохвильовий сон; близько 70% добового СТГ секретується під час дельта-сну	Когнітивне відновлення після навантаження, консолідація пам'яті	Антагонізм зі стресовими факторами; інтеграція з мелатоніном
Настрій та когнітивна функція	Рецептори СТГ та ІФР-I в гіпокампі, корі, мигдалеподібному тілі	Зниження тривожності й апатії; підтримання концентрації уваги	Пригнічення при гіперкортизолемії; стимуляція дофаміном через D ₂ -рецептори гіпоталамуса
Дефіцит: клінічні прояви	Зниження нейрогенезу та ІФР-I-залежних впливів на	Хронічна втома, соціальна замкнутість,	Корекція замісною терапією СТГ

Аспект дії	Нейрофізіологічні механізми	Поведінкові прояви	Взаємодія з іншими системами
	ЦНС	погіршення пам'яті та концентрації	
Взаємодія зі стресом	Кортизол пригнічує нічну секрецію СТГ; знижує чутливість тканин до ІФР-I	Когнітивне зниження при хронічному стресі	Функціональний антагонізм: стрес → ↑кортизол → ↓СТГ → ↓нейропластичність

АКТГ і поведінка

АКТГ — адренокортикотропний гормон — відомий передусім як команда гіпофіза до надниркових залоз: «виробляйте кортизол». Але виявилось, що цим його роль не вичерпується. Ще в 1960–70-х роках нідерландський фармаколог Давид де Від показав: щурам, яким видалили і гіпофіз, і надниркові залози, вводили невеликі фрагменти молекули АКТГ — і ті виявляли чіткі зміни поведінки. Кортизолу в них не було взагалі, але пам'ять про небезпечну ситуацію вони утримували довше і виходили з неї важче. Це означало одне: АКТГ або його частини діють на мозок безпосередньо, не через наднирники.

Центральна дія АКТГ пов'язана з так званими меланокортиновими рецепторами — вони є в мигдалеподібному тілі, гіпокампі та гіпоталамусі. Через них АКТГ підвищує збудливість нейронів, підсилює увагу й пришвидшує засвоєння нової інформації, особливо тієї, що пов'язана з небезпекою. Він фактично «підсвічує» загрозові події: пам'ять про них закріплюється міцніше і гасне повільніше. Є і поведінкові показники, класичні для тваринних моделей: введення АКТГ щурам збільшує тривалість грумінгу — доглядової поведінки, — що є маркером підвищеної внутрішньої напруги без явної зовнішньої загрози.

Проблема виникає тоді, коли АКТГ підвищений надовго — як буває при хронічному стресі або при пухлині гіпофіза, що продукує його в надлишку (хвороба Іценка-Кушинга). У таких пацієнтів депресія, тривожність і когнітивне зниження трапляються майже в 70% випадків. Показово, що після видалення пухлини настрої нерідко покращується ще до того, як кортизол повністю нормалізується — це додатковий аргумент на користь прямого впливу АКТГ на мозок. Разом із КРГ він формує стійкий тривожний фон, де організм постійно «думає», що небезпека ще не минула.

Ліберини та їхня роль у поведінці

Попри те, що ліберини традиційно розглядають передусім як регулятори діяльності гіпофіза, їхня дія не обмежується ендокринною сферою. Дедалі більше досліджень показують, що ці пептидні гормони гіпоталамуса активно залучені у формування поведінкових стратегій, емоційних реакцій та когнітивних процесів (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Центральні ефекти ліберинів та їхні механізми

Гормон	Нейрофізіологічні механізми	Поведінкові прояви	Взаємодія з іншими системами
Гонадоліберин (репродуктивна поведінка)	Рецептори у мигдалеподібному тілі, гіпокампі, корі; імпульсна секреція	Статева мотивація, соціальна контактність, когнітивна гнучкість	Інтеграція з гонадною віссю; вплив на рівень естрогенів і тестостерону
Кортиколіберин (КРГ, стрес і тривожність)	КРГ-рецептори у мигдалеподібному тілі та гіпокампі; активація ГГН-осі	Пам'ять страху, підвищена тривожність, унікальна поведінка	Синергія з вазопресиноом; взаємодія із серотоніновою системою
Тиреоліберин (ТРГ, пильність і когнітивна активність)	ТРГ-рецептори у корі та стовбурі мозку; підвищення збудливості нейронів	Підтримання уваги, дослідницька активність, зменшення депресивності	Взаємодія з серотонінергічними шляхами; вплив на тиреоїдну систему

Статини та їхній вплив на поведінку

Соматостатин також позначається на емоційних реакціях: його активація у гіпоталамусі зменшує реактивність ГГН-осі, а отже — рівень тривожності. Водночас у поєднанні з кортикотропін-релізінг-гормоном він здатний модулювати тривожність двобічно — або послаблювати її, або навпаки посилювати залежно від умов і часу дії. У цьому проявляється тонкий регуляторний ефект соматостатину: не просте гальмування, а гнучка адаптація до потреб організму.

Особливе значення має взаємодія дофаміну зі соматостатином з окситоцином і вазопресиноом. Разом вони формують основу соціальної пам'яті та прихильності, де дофамін забезпечує мотиваційне підкріплення, окситоцин — довіру й емпатію, а вазопресин — настороженість і захист. Така інтеграція створює складну нейроендокринну архітектуру поведінки, де навіть пролактостатичний ефект дофаміну стає частиною ширшої регуляції соціальних і репродуктивних стратегій (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Центральні ефекти статинів та їхні механізми

Гормон	Нейрофізіологічні механізми	Поведінкові прояви	Взаємодія з іншими системами
Соматостатин (когніція й пам'ять)	Висока щільність у корі й гіпокампі; регуляція збудливості мереж	Формування пам'яті, контроль імпульсивності	Взаємодія з ГАМК-ергічними системами; вплив на ГГН-вісь

Гормон	Нейрофізіологічні механізми	Поведінкові прояви	Взаємодія з іншими системами
Дофамін (мотивація і соціальна поведінка)	Мезолімбічний шлях; регуляція секреції пролактину	Винагорода, дослідницька активність, переключення від батьківської поведінки до соціальної ініціативності	Інтеграція з окситоцином і вазопресиноом; баланс із пролактином
Гонадостатин, меланостатин	Зменшення секреції гонадотропінів та МСГ	Вплив на статеву мотивацію і соціальні сигнали (пігментація)	Взаємодія з гонадолібериним і статевими стероїдами

Розгляд дії центральних гормонів на поведінку переконливо демонструє, що ендокринна регуляція виходить далеко за межі класичного контролю вісцеральних функцій. Ці гормони є невід'ємною частиною складної нейроендокринної мережі, яка інтегрує фізіологічні процеси з когнітивними та соціальними реакціями.

Окситоцин і вазопресин формують вісь соціальної поведінки: перший забезпечує довіру, прихильність і емпатію, тоді як другий надає системі компонент захисту, настороженості та соціальної пам'яті. Їхня взаємодія визначає тонкий баланс між співпрацею та конкуренцією, між формуванням соціальних зв'язків і необхідністю їх захисту.

Ліберини і статини гіпоталамуса розкривають інший аспект: через регуляцію діяльності гіпофіза вони впливають не лише на периферійні залози, а й на мозкові структури, що визначають мотивацію, емоції й соціальні стратегії. Соматоліберин підтримує пізнавальні функції та навчання, гонадоліберин інтегрує репродуктивну поведінку з соціальною активністю, кортиколіберин спрямовує організм на стресову готовність, тоді як тироліберин і пролактоліберин модулюють емоційний тонус і батьківську поведінку. Статини виконують роль гальмівних механізмів, що запобігають надмірній активації цих систем і зберігають їхню динамічну рівновагу.

Усі ці гормони функціонують не ізольовано, а в тісному переплетенні з медіаторними системами мозку — дофамінергічною, серотонінергічною, опіоїдною — та з периферійними гормональними осями. Саме завдяки цьому вони визначають не лише ефективність адаптаційних реакцій, а й формують ті унікальні поведінкові стратегії, що забезпечують виживання, соціальну взаємодію та розвиток особистості.

Розглянуті центральні гормони демонструють, що регуляція поведінки відбувається на кількох рівнях — від швидких змін нейронної активності до більш тривалих перебудов ендокринних осей. Поряд із безпосередніми ефектами важливу роль відіграють довготривалі механізми, що визначають індивідуальні відмінності у чутливості до гормональних сигналів і сталість поведінкових стратегій. Саме тут ключового значення набувають процеси пластичності та епігенетичної регуляції.

Фізіологічно це означає, що варіації у ранньому середовищі залишають тривалий слід у роботі системи регуляції: змінюється щільність рецепторів, чутливість до гормональних сигналів та ефективність міжнейронної взаємодії. Внаслідок цього формуються індивідуальні відмінності у рівні тривожності, соціальній чутливості, схильності до прихильності та емоційній стабільності у дорослому віці.

Дослідження на тваринах показали, що низький рівень материнської турботи асоціюється з гіперметилуванням генів глюкокортикоїдних рецепторів у гіпокампі, що призводить до більшої реактивності ГГН-осі та підвищеної стресової поведінки. Аналогічні механізми описані для окситоцинових і вазопресинових рецепторів, що забезпечує інтеграцію раннього досвіду з формуванням дорослих соціальних стратегій. Епігенетичні модифікації є важливим механізмом вбудовування індивідуального досвіду у функціонування гормонально-нейропептидних систем. Вони створюють основу для довготривалої стабільності поведінкових фенотипів, але водночас зберігають певну гнучкість, що відкриває можливості для корекції через психосоціальні втручання чи фармакологічні підходи.

Контрольні питання для самоперевірки

1. Які основні відмінності в поведінкових ефектах окситоцину та вазопресину?
2. Як окситоцин взаємодіє з дофаміном у формуванні соціальної мотивації? Наведіть приклад експерименту.
3. Яким чином мелатонін впливає на консолідацію пам'яті? Які нервові структури при цьому залучені?
4. Яку роль відіграє вазопресин у регуляції агресивної та територіальної поведінки?
5. Які фактори раннього досвіду та соціального середовища можуть змінювати чутливість окситоцинової системи у дорослому житті?

Ситуаційні задачі

Задача 1

У дослідах на тваринах блокували окситоцинові рецептори в прилеглому ядрі (nucleus accumbens). У результаті спостерігалось порушення формування парних зв'язків. Яка основна роль окситоцину у цій структурі мозку?

- А) Зниження стресової відповіді

Б) Посилення дофамінергічної активації системи винагороди

В) Стимуляція секреції АКТГ

Г) Формування просторової пам'яті

Задача 2

У самців лугових полівок (*Microtus ochrogaster*) блокада V1a-рецепторів вазопресину в ділянці вентрального палідуму призводить до втрати партнерської охоронної поведінки. Який ефект реалізується через активацію цих рецепторів?

А) Формування довіри та емпатії

Б) Підсилення територіальної агресії й соціальної пам'яті

В) Пригнічення стресових реакцій

Г) Стимуляція лактації

Задача 3

Жінка 25 років скаржиться на безсоння та погіршення пам'яті під час підготовки до іспитів. Визначено низький рівень мелатоніну. Який механізм найбільш ймовірно пояснює такі прояви?

А) Пригнічення секреції кортизолу вдень

Б) Порушення синхронізації супрахіазматичних ядер і зниження консолідації пам'яті уві сні

В) Стимуляція дофамінергічної системи винагороди

Г) Гіперсекреція серотоніну

Задача 4

У пацієнта з тривожним розладом спостерігається підвищена секреція кортикотропін-рилізінг-гормону (КРГ). Який поведінковий ефект найбільш характерний для цього стану?

А. Зниження рівня настороженості

Б. Посилення тривожності та формування пам'яті страху

В. Посилення соціальної прихильності

Г. Пригнічення емоційної реактивності

Задача 5

У самців щурів після кастрації відзначали різке зниження агресивності й статевій активності. Після введення тестостерону агресивність частково відновлювалася, а після додаткового введення естрадіолу — посилювалася ще більше.

Який механізм найкраще пояснює цей ефект?

- А. Тестостерон діє тільки безпосередньо на агресивну поведінку
- Б. Частина тестостерону перетворюється на естрадіол у мозку, що посилює нейронні механізми агресії
- В. Естрадіол пригнічує статеву поведінку, але стимулює агресію
- Г. Гонадотропіни гіпофіза контролюють агресивність незалежно від статевих стероїдів

Задача 6

У самиць гризунів у період тічки підвищувався рівень естрогенів, що супроводжувалося активними пошуковими формами поведінки та прийняттям самців. Після введення прогестерону така поведінка гальмувалася, а проявлялися реакції материнського типу.

Який принцип ендокринної регуляції поведінки тут проявляється?

- А. Дія гормонів на поведінку обмежується лише гонадотропінами
- Б. Різні стероїди формують зміну поведінкових програм у залежності від фази циклу
- В. Естроген і прогестерон мають однаковий вплив на поведінку
- Г. Прогестерон посилює агресивність

Задача 7

У студентів, що мали порушений режим сну, спостерігалися зниження уваги, підвищена тривожність і агресивність. Аналіз показав: низький рівень мелатоніну ввечері та високий рівень кортизолу вночі.

Яке пояснення є найбільш коректним?

- А. Порушення синхронізації між мелатоніном і кортизолом вплинуло на поведінку та емоційний стан

- Б. Кортизол безпосередньо стимулює секрецію мелатоніну
- В. Високий рівень мелатоніну вночі є основним чинником тривожності
- Г. Порушення пов'язані лише з низьким рівнем серотоніну

Задача 8

У тваринній моделі показано: після блокади рецепторів вазопресину у мигдалеподібному тілі знижується рівень агресивної поведінки, але підвищується тривожність. Який механізм найбільш імовірний?

- А. Вазопресин посилює агресивність і водночас пригнічує надмірні тривожні реакції
- Б. Вазопресин є основним гормоном, що знижує пам'ять про стрес
- В. Вазопресин стимулює дофамінергічні шляхи винагороди
- Г. Вазопресин активує виділення серотоніну в гіпокампі

РОЗДІЛ 6. ФІЗІОЛОГІЯ СТРЕСУ. ЗАГАЛЬНИЙ АДАПТАЦІЙНИЙ СИНДРОМ

*І ця мука була манною небесною, яку
Господь надіслав людям, які перебували
в пустелі 30 зим і знаходилися в
великому стресі*

Роберт Маннінг

Вчення про стрес є одним з провідним розділів сучасної медицини. Термін «стрес» позичений з області фізики, він означає явище напруги, тиску чи сили, яка прикладається до системи.

Сучасних визначень стресу безліч:

Стрес – це неспецифічна реакція організму на будь-який вплив ззовні (Г. Сельє, 1974).

Стрес – це реакція організму на значимий подразник. За своєю природою стресорна реакція є психофізіологічною.

Стрес – це спосіб досягнення резистентності (стійкості) організму за дії на нього шкідливого фактору. Стрес одночасно є і способом тренування захисних механізмів організму.

Стрес – неспецифічний компонент відповіді цілісного організму на будь-який подразник, який здійснюється за участі нейроендокринної системи. Антигенна стимуляція – єдиний вид стресу, при якому відповідь наднирників і майбутня перебудова метаболізму відбувається навіть при видаленні гіпофізу, що свідчить про важливість адренотропних сигналів в розвитку стресу, який викликаний імунною відповіддю.

Але про все по черзі. Людство мало уявлення про існування деякої трифазної загальної реакції на навантаження та випробовування задовго до появи медицини. При вирішенні будь-якої виснажливої проблеми людина «спочатку відчуває утруднення, потім втягується і нарешті відчуває, що більше витримати не в стані» (Г. Сельє, 1979).

Найголовніші герої стресу, можна сказати «перша скрипка» - наднирникові залози, відомі медикам вже більше 460 років, з тих пір як їх знайшов Б. Євстахій (1563), але історія концепції стресу починається пізніше. В 1842 р. Т. Керлінг зафіксував у хворих з опіками виразки ШКТ невідомого походження, таку ж симптоматику спостерігали у хворих з хірургічними втручаннями та інфекцією (Більрот, 1867). Медицина підійшла до детального вивчення наднирників після описання Т. Аддісоном бронзової хвороби за туберкульозного ураження цих органів (1885). Астенія без кахексії при хворобі Аддісона привернула увагу багатьох дослідників.



Рис..6.1. Олександр Олександрович
Богомолець
(1881—1946)

мембран, підтримання емульсійного складу протоплазми і для відновлення фізико-хімічної рівноваги в клітинах».



Рис. 6.2. Волтер Бредфорд Кеннон
(1871—1945)

Початок експериментальному вивченню стресу, фактично, поклав наш видатний співвітчизник *О.О. Богомолець* (1905, 1907) (рис. 6.1), вперше встановивши, що при самих різних впливах мобілізуючого характеру — дифтерійної інтоксикації, м'язовому напруженні, ботулізмі, вагітності, введенні стрихніну, пілокарпіну, цитотоксичних антитіл — в корі наднирників відбуваються гістологічні зміни в вигляді посилення секретії і накопичення деякої «ліпоїдної субстанції». Зазначимо, що на той час ще нічого не знали про природу гормонів наднирникових залоз. Олександр Олександрович вважав, що неспецифічна відповідь наднирників за навантаження та інтоксикації доставляє тканинам трофічний ліпід, який є необхідним для «відновлення, в першу чергу, ліпоїдних

Ідея інтегрованої неспецифічної адаптативної відповіді організму на небезпеку отримала продовження в класичних роботах видатного фізіолога *У.Б. Кеннона* (рис. 6.2) «Тілесні зміни при болю, голоді, страху та гніві» (1915) і «Мудрість тіла» (1932), в котрих вчений підкреслив роль автономної нервової системи, особливо її симпатичного відділу, і катехоламінів (відповідно, і мозкового шару наднирників) в мобілізації організму за негативних емоцій. Він ввів поняття «реакція крайності», та і термін «стрес» він начебто застосовував. За Кенноном, основу гострої адаптації в небезпечних ситуаціях складає генералізована активація симпатичних нервів і спричинене ними вивільнення катехоламінів мозковою речовиною

наднирників, яка, по суті, є скупченням постгангліонарних нейронів симпатки. В результаті відбувається:

- Підвищення системного артеріального тиску, прискорення кровообігу, підвищення частоти серцевих скорочень, коронарна артеріальна гіперемія.
- Гіперемія в працюючих м'язах, серці та мозку і відносна ішемія в непрацюючих органах, наприклад – шкірі, ШКТ.
- Прискорення обміну речовин, калоригенний ефект.
- Підвищення швидкості розщеплення глюкози, глікогену, жирів в м'язах, обмеження синтезу глікогену.
- Збільшення м'язової сили і підвищення розумової активності шляхом прискорення проведення імпульсів і скорочення латентних періодів в нейронах ЦНС.
- Вторинна катехол-залежна активація секреції і продукції ряду гормонів: тиреоїдних, паратгормону, кальцитоніну, еритропоєтину, глюкагону.
- Підвищення зсідання крові.
- Стимуляція продукції реніну, обмеження діурезу та активація реабсорбції натрію і води – волюмозберігаюча реакція нирок.
- Розслаблення гладеньких м'язів бронхіального дерева і підвищення легеневої провідності, релаксація гладеньких м'язів ШКТ і сечового міхура, скорочення гладеньких міоцитів в селезінці і матці

Симпатична відповідь підвищує потужність функціонування організму в екстремальних ситуаціях. Нервові центри, подразнення яких викликають гнів та страх, були локалізовані нейрофізіологами в гіпоталамусі, а активація симпатичного стовбуру відбувається шляхом передачі імпульсів з цих дієнцефальних областей (здаємо – задні ядра гіпоталамусу) через ретикулярну формацію в спинний мозок. Взагалі, сукупність реакцій симпатки на небезпечне подразнення У. Кеннон назвав «*fight or flight*» - боротьба чи утікання (до універсальності цієї реакції ми ще повернемося). Вірно, всі зазначені реакції спостерігаються на початку стресової відповіді, тому У. Кеннона справедливо можна вважати родоначальником вчення про неспецифічну відповідь організму на несприятливі подразники. Але Кеннон і його послідовники не приділили уваги ні корі наднирників, ні гіпофізу, перш за все тому, що гормони цих залоз, на відміну від відкритого і хімічно структурованого Д. Такаміне ще в 1901 році адреналіну, в той період ще не були відкриті.



Рис. 6.4. Ганс Сельє
(1907—1982)

І тут настає час *Ганса Сельє* (1907-1982 рр.) (рис. 6.4), який вважається «батьком» вчення про стрес, навіть інститут експериментальної медицини і хірургії в Монреалі, де дослідник працював до кінця життя, став Міжнародним інститутом стресу і носить ім'я Г. Сельє. Ще в 1926 році (в 19 років!) студент Празького університету опублікував перші спостереження про хворих, які страждали на самі різні соматичні недуги. У всіх хворих відмічалися втрата апетиту, м'язова слабкість, підвищений артеріальний тиск, втрата мотивації до досягнень. Він означив ці симптоми як «синдром просто хвороби». В подальшому талановитий дослідник перейшов з клінічних на експериментальні дослідження.

Термін «стрес» в значенні «неспецифічне напруження в живій матерії, яке відображається на функціях ендокринних залоз» чи «сума всіх сил, які діють на живу систему проти рівноважних станів» вперше був застосований Г. Сельє та Т. Мак-Кьюном (1935 р.). Але дата відкриття Г. Сельє стресу точно відома – 4 липня 1936 року, коли в відомому науковому журналі «Nature» в розділі «Листи до редактора» вийшла невелика за розмірами стаття «Синдром, який викликається різними ушкоджуючими впливами».

Перша робота, яка була присвячена стресу, з'явилася в результаті, можна сказати, кумедної наукової невдачі. У 30-ті роки минулого століття нікому не відомий молодий дослідник Ганс Сельє шукав тему, якій можна було б присвятити свою дослідницьку роботу. Це, до речі, основна проблема керівників курсових, дипломних, дисертаційних робіт – вибрати для виконавців тему, адекватну методику, розробити робочу гіпотезу і т.д. Отже, добрав він напрямок досліджень. Біохіміки з сусідньої лабораторії видобули якийсь екстракт з яєчників, і саме функціями його складових вирішив перейнятися Г. Сельє, який намагався знайти невідомий гормон яєчників (краще б пошукав в плаценті). У піддослідних щурів після введення зазначеного екстракту розвивалися цікаві порушення в організмі – гіперемія і гіперплазія кори наднирників, інволюція -тимико-лімфатичного апарату, ерозії по ходу шлунково-кишкового тракту. Яке ж було розчарування Г. Сельє, коли точно такі ж зміни в організмах тварин спостерігалися після введення їм екстрактів, гіпофізу, плаценти (та будь-якого іншого органу), провокувалися переохолодженням, травмою, голодом,

різними отрутами, формаліном і, навіть, введенням фізіологічного розчину в контрольній групі. Критики назвали його безплідну роботу «фізіологією бруду». Але автор поміняв розгляд проблеми і зацікавився як раз неспецифічністю відповіді на пошкодження.

Справа в тому, що геніальний Г.Сельє не відзначався особливою спритністю в лабораторії. Щури безперестанку вислизали з кліток і рук до або після введення речовин, і Сельє невтомно ганявся за ними по кімнаті — що однаково нервувало і тварин, і дослідника. Аналізи, проте, брали лише у щурів. Якраз оця недолугість і нервовість експерименту і об'єднувала всі дослідження (зараз це ми називаємо стресорним фактором).

Вже в першому дослідженні була охарактеризована не тільки неспецифічна зовнішня феноменологія стресу. Сельє описав стадійність процесу (про це трохи згодом). Отже, на думку Г. Сельє і його послідовників, стрес — це вроджений механізм, який на ранніх етапах еволюції дав можливість людині вижити в тяжких умовах; стресова реакція дозволяє підготуватися організму до збудження.

Отже, в нормальному здоровому організмі людини існує механізм, який спрямований на боротьбу з несприятливим фактором, вплив якого може призвести до загибелі організму. Цей механізм і отримав назву стрес-реакція, чи загальний адаптаційний синдром.

ВИДИ СТРЕСУ. Розрізняють стрес гострий і хронічний. За гострого стресу механізми захисту включаються на нетривалий час, тобто на час дії подразника-стресора. В випадку хронічного — стресор діє тривало, тому, відповідно механізми захисту від нього мають особливості. Розрізняють фізичний стрес і емоційний (психогенний) — в першому випадку має місце захист від впливу фізичних факторів (опік, травма, надмірний шум), в другому випадку — захист від психогенних факторів, які викликають негативні емоції.

Г. Сельє ввів також поняття — еустрес і дистрес. Еустрес — це «добрий» стрес, захисна реакція без втрат для організму, дистрес (надмірний стрес) — захист від шкідливого фактору відбувається з пошкодженням організму, з послабленням його можливостей. Зрозуміло, що чим вище інтенсивність і тривалість дії стресового впливу, тим вище ймовірність переходу еустресу в дистрес. Давайте підрахуємо: 2020, 2021 роки — наша Країна, як і весь світ, живе під небезпекою пандемії COVID-19 (до речі, вірус нікуди ще не подівся, інтенсивно мутує), з 2022 року — пряма військова агресія на нашу країну. Шість років (написано в 2025 році) хронічного стресу. Шість років локаутів, блекаутів, тривог, укриттів, необережних втрат....

Стресори — всі фактори зовнішнього чи внутрішнього середовища, які викликають стрес, є небезпечними для здоров'я і цілісності організму. До них належать:

- шкідливі стимули навколишнього середовища (загазованість,

високий рівень радіації, несприятливий мікроклімат тощо);

- порушення фізіологічних процесів в організмі, наприклад, за різних захворювань – інфекційних, соматичних тощо;
- робота в умовах дефіциту часу з необхідністю прискореної обробки великої кількості інформації (керівники, диспетчери, студенти на сесії і т.д.);
- робота в умовах ризику для власного життя чи життя інших людей (Україна 24 лютого 2022 -.... рр);
- усвідомлена загроза життю (те ж саме);
- ізоляція і ув'язнення;
- остракізм (вигнання, гоніння), груповий тиск;
- відсутність контролю над подіями;
- відсутність мети в житті;
- депривація – відсутність подразників.

Це, так би сказати, реальні (наявні) стресори, які реально погрожують гомеостазу. «Ми не бачили шкідливих стимулів, які не могли викликати наш синдром» (Г. Сельє, 1960).

Друга група стресорів – потенційно небезпечні подразники. Якщо ви побачили біля себе змію – цього достатньо для спрацьовування стресорних стереотипів. Стрес починається до реального пошкодження, якщо на основі досвіду, зокрема, умовних рефлексів, організм передбачає існування небезпеки.

По-третє, стресор може дійсно не бути небезпечним. Якщо хтось закриє вам очі долонями і «гавкне» на вухо, то стресорні зміни в вашому організмі будуть відчутними, не дивлячись на те, що той хтось не мав ніяких поганих намірів. Стресогенно те, що викликає потребу в новій адаптації, включенні нової пристосувальної програми, відказі від старої. Тобто, стресогенною є зміна стереотипу. За Сельє «не має значення, приємна чи неприємна ситуація. Має значення лише інтенсивність потреби в перебудові чи адаптації». Відома сентенція грузинського психолога Д.Н. Узнадзе, який вважав що свідомість включається тільки при відході від звичного стереотипу, «В ворота свідомості людина не зайде ніколи» - може саме стрес вказує шлях через ті ворота. «Стрес – це аромат і смак життя і запобігти йому може лише той, хто нічого не робить... Ми не повинні, та і не в стані запобігати стресу. Повна свобода від стресу означала би смерть» (Г. Сельє, 1974).

Стресор може бути відсутній як реальний об'єкт. Для стресу достатньо іміджу стресору – тобто спогадів чи сигналу про нього. Наслідки дії стресору можуть проявлятися ще дуже тривалий час, після того як він припинив діяти на організм реально. У людини особливо велику роль відіграють комунікативні стресори, які пов'язані з діяльністю другої сигнальної системи («сила слова»). «Стрес, який викликаний необхідністю уживатися один з

одним – найголовніша причина хвороби» (Г. Сельє, 1974). На тваринах було показано, що умовного рефлексу, який був утворений багаторазовим поєднанням між стресором (циклофосфамід – викликає у шурів порушення в ШКТ та імунодепресію) і солодким смаком сахарину, достатньо, щоби відтворити стресову реакцію тільки на сахарин. Досліджуючи студентів Гарварда, Г. Вейльєнт показав, що особи з надлишковою тривожністю проявляють майже в 10 разів більшу захворюваність на соматичні хвороби.

Г. Сельє вважав, що стрес завжди є, і на організм в будь-яких умовах діють стресори. Рівень фізіологічного стресу (еустресу) найбільш низький в хвилини байдужості, але він завжди вищий за нуль. «Стрес і є соль життя...». Приємні і неприємні емоційні збудження супроводжуються підвищенням фізіологічного стресу. Сельє вважав, що відсутність мети – один з найсильніших стресорів, який викликає розвиток патологічного процесу, наприклад, виразок шлунку, гіпертонію, інфаркт.

Декілька зауважень. В питанні про те, що таке стрес, Сельє і його послідовники допускають дві крайності. Перша – трактовка стресу, як відповідь, виключно, на неприємності. Мобілізація нейроендокринних стереотипів відбувається і при дії таких подразників інтенсивного характеру, які ну ніяк не можна назвати неприємними – поцілунок, статевий акт, неочікувана відмінна оцінка на іспиті, сауна (кому подобається). Є такі люди, які «*in the sky with diamonds*» від водіння автомобілю. Тобто, стрес – на синонім нервової напруги і не завжди викликається пошкодженням. Друга крайність за Сельє – «все є стрес». Як компонент відповіді, мобілізація стресорного стереотипу входить до складу складного ансамблю реакцій, які активовані самими різними впливами. Тобто, відповіді на такі різні подразники, як поцілунок і ляпас, вміщують, крім стресового, і інші компоненти, які сильно розрізняються.

Намагаючись окреслити рамки стресу, дослідники мали труднощі об'єктивного характеру – неспецифічна стресова реакція викликає потужну метаболічну перебудову, яка зачіпає всі аспекти обміну речовин, тому жодний орган не залишається в стороні від цієї генералізованої реакції. Відповідно, це детермінувало включення в перелік нейрогуморальних механізмів стресу великої кількості гормонів та інших регуляторів. Але є обов'язкові учасники, без мобілізації яких стрес не відбувається. Це гіпоталамус, гіпофіз, наднирники і автономна (вегетативна) нервова система. Наприклад, адреналектомія (видалення наднирникових залоз) чи хвороба Аддісона (теж проблема з корою наднирників) позбавляють тварин здатності до стресу, на відміну від щитоподібної залози, гормони якої теж певною мірою беруть участь в стресовій реакції. З цього можна зробити висновок, що ролі, які відіграють різні учасники нейроендокринної системи в стресі, є глибоко нерівноцінними.

Настав час перейти конкретно до стадій стресової реакції. Спочатку спробуємо окреслити кратко загальні механізми стресу, поділити його (як і

Ганс Сельє) на стадії, визначити роль основних учасників реакції (гіпоталамусу, гіпофізу, наднирників), зупинимося на стрес-детермінованих хворобах органів і систем організму людини і, звичайно, спробуємо визначити методи корекції і лікування останніх.

Механізми стресу. В реалізації адаптаційних реакцій організму, які спрямовані на протидію ушкоджуючому агенту, беруть участь різні механізми, які об'єднані під терміном «стрес» (загальний адаптаційний синдром, стрес-реалізуючі системи). Механізми, які протидіють стрес-реалізуючим, отримали назву «стрес-лімітуючі системи» (системи природної профілактики стресу).

Подразнення, яке в кінцевому рахунку викликає стрес, спочатку обробляється в мозкові: інформація з рецепторів потрапляє в новітню кору (неокортекс) і одночасно в лімбічну систему, ретикулярну формацію та гіпоталамус, та оцінюється з позицій емоційного стану. В неокортексі два потоки – «нейтральний» та «емоційно забарвлений» сходяться, на основі чого відбувається оцінка інформації для організму, і якщо подразник сприймається як загроза чи щось вкрай неприємне, в відповідь виникає потужне емоційне збудження, яке запускає подальший ланцюг подій.

Таким чином, стресор – це фактор, інтерпретація якого в мозкові викликає емоційну реакцію. З цих позицій дуже важливою є оцінка подій та різних впливів людиною. Тому профілактика стресу в багато чому пов'язана з правильною оцінкою ситуації. Не випадково існує уявлення про конфліктну особистість – особистість, яка багато бажає, але мало має. В групі емігрантів китайського походження, які всі однаково були під впливом стресів зміни обстановки, хвороби адаптації виникали переважно у тих, хто був незадоволений своїм положенням і відчував відразу до необхідності стресуючих зусиль з соціальної адаптації. В своїй найвідомішій роботі «Стрес без дистресу» Ганс Сельє наголошував, що в визначенні закінчення стресу дуже значну роль відіграє можливість успіху чи невдачі, які будуть отримані в результаті напруги і боротьби. Родоначальник стресології вважав, що фізична активність допомагає переносити душевні травми, а фрустрація – є самим патогенним видом стресу. «Успіх завжди сприяє наступному успіху, поразка веде до подальших невдач». І, взагалі, «рани переможців загоюються швидше». У тварин, які програли битву, на відміну від переможців, рівень гонадотропних гормонів падає нижче і втримується на аномально низькому рівні довше, а концентрація глюкокортикоїдів і катехоламінів залишаються вище і не нормалізуються довше, ніж у переможців. Цікаво, що найбільший рівень стресу і частоту хвороб адаптації епідеміологи знайшли серед індивідів, чий освітній рівень не відповідав їх професійному статусу. Тобто, діти лікарів чи банкірів не обов'язково повинні бути лікарями чи банкірами. Може з них вийдуть професійні сантехніки чи талановиті актори («професійні» і «талановиті» можна поміняти місцями, суть не зміниться). Таким чином, плідотворна діяльність відповідно із здібностями і рівнем

самооцінки індивіда запобігає дістресу і сприяє швидкій нормалізації рівнів катехоламінів, глюкокортикоїдів та інших гормонів в стресовій ситуації.

Отже, сильне емоційне збудження викликає перш за все активацію вищих вегетативних центрів, в основному задніх ядер гіпоталамусу, і активацію симпатичної (ерготропної) нервової системи: це підвищує функціональні можливості серцево-судинної і дихальної систем, скелетних м'язів і ще багато чого (все по У. Кеннону, див. вище). «Класично» вважається, що парасимпатика замовкає – навіщо травлення, розмноження, коли присутня небезпека. Але, як показують дослідження останніх років, відбувається і підвищення активності трофотропних ядер гіпоталамусу, що підвищує активність парасимпатичної системи – це забезпечує високий рівень відновних процесів, які спрямовані на зберігання гомеостазу в організмі.

Отже, активація симпатичної і парасимпатичної систем – це перший етап в стрес-реакції чи в системі загального адаптаційного синдрому (до речі, не дуже вдала назва, в подальшому аргументуємо).

Якщо стресор продовжує діяти, то можливості симпатичної системи внаслідок обмеженості запасів медіаторів не дозволяють повною мірою протидіяти йому і тоді включається другий етап стрес-реакції, який саме і є реакцією «бий-біжи». Центральним органом цієї реакції є мозковий шар наднирників. Реакція «бий-біжи» розглядається як мобілізація організму, яка готує м'язи до активності у відповідь на дію стресору. Вона дозволяє організму чи боротися із загрозою, чи бігти від неї. Вважається, що початок цієї реакції – це збудження дорсомедіальної частини мигдалини (одна з ключових структур лімбічної системи). Із амігдали потужний потік імпульсів йде до ерготропних ядер гіпоталамусу, далі імпульсація спрямовується до грудного відділу спинного мозку, потім до мозкового шару наднирників. Відбувається викид адреналіну та норадреналіну, і, як результат – ріст артеріального тиску, збільшення серцевого викиду, перерозподіл кровотоку на користь працюючої мускулатури, підвищуються в крові рівні вільних жирних кислот (активація ліполізу), тригліцеридів, холестерину, глюкози. Тривалість цієї реакції приблизно в 10 разів більша, ніж 1-ї (активації симпатичної нервової системи). Іноді 1-й та 2-й механізми стрес-реакції називають як симпато-адреналова реакція (САР). І знову ж таки треба згадати несправедливо підзабутого У.Б. Кеннона, оскільки вчення про стрес пов'язують виключно з Гансом Сельє. Проти останнього ніяких заперечень, але ж повинен бути паритет у всьому. До речі, У.Кеннон ще й гомеостаз придумав. Якщо стресор не припиняє ушкоджуючу дію, яка не компенсується реакцією «битви-втечі», то настає наступний етап в стрес-реакції – активація інших ендокринних механізмів: адренокортикального, соматотропного, тиреоїдного.

Адренокортикальний механізм представляє собою центральну ланку стрес-реакції. Цей механізм включається в тому випадку, коли активація симпатичної нервової системи та мозкового шару наднирників (САР) є

неефективною. Ланцюг подій в цьому випадку наступний: неокортекс – гіпоталамус (дрібноклітинні ядра) – виділення кортиколіберину – виділення АКТГ – виділення глюкостероїдів і, частково, підвищення продукції мінералокортикоїдів. Найголовніше в цьому захисному механізмі – це продукція «перших скрипок» («прим-балерин») стресової реакції – глюкостероїдів (кортизолу, гідрокортизону тощо). Ці гормони перш за все викликають вивільнення в кров енергетичних запасів: підвищується рівень глюкози за рахунок глюконеогенезу (утворення глюкози з амінокислот, жирів) і вільних жирних кислот. Можемо зробити висновок, що і САР, і адреналокортикальний механізми в першу чергу спрямовані на здобуття вільної енергії з депо організму (глікоген печінки і м'язів, вільні жирні кислоти з адипоцитів). Компенсаторні механізми проти ушкодження потребують «палива». Але надмірне виділення глюкостероїдів призводить одночасно і до небажаних ефектів (це називається «платою» за адаптацію): знижується інтенсивність імунних реакцій, відбувається атрофія тимико-лімфоїдного апарату, підвищується ризик виразкоутворення в шлунку, розвиток інфаркту міокарда. Альдостерон, який виділився під впливом АКТГ (хоча це не є специфічним його лібератором), викликає підвищену реабсорбцію натрію і води в нирках, що призводить до гіпертонії.

Одночасно активується соматотропний механізм шляхом: неокортекс – гіпокампаально-гіпоталамічне збудження – виділення соматоліберину гіпоталамусом – виділення гормону росту гіпофізом. Соматотропний гормон за рахунок соматомедин-опосередкованого механізму (див. вище) підвищує резистентність тканин до інсуліну як при діабеті 2-го типу, тобто глюкоза і жирні кислоти не засвоюються і не накопичуються тканинами, а йдуть виключно на енергетичний обмін організму саме в тих ділянках, які протидіють ушкодженню. Гормон росту прискорює мобілізацію і накопичених в організмі жирів. Результат – підвищення вмісту в крові глюкози і вільних жирних кислот.

Крім того, відбувається активація тиреоїдного механізму: неокортекс – гіпокам («морський коник», частина лімбічної системи) – гіпоталамічне збудження – тироліберин гіпоталамусу – тиротропний гормон аденогіпофізу – тетраїодтиронін (тироксин) і трийодтиронін щитоподібної залози. Тиреоїдні гормони підвищують чутливість тканин до циркулюючих в крові катехоламінів, підвищують рівень енергоутворення, підвищують частоту серцевих скорочень і скоротливість міокарду, викликають гіпертензію.

Треба зазначити, що гормональні ефекти соматотропного, тиреоїдних гормонів і, особливо, глюкостероїдів потужніші щодо САР в реалізації стрес-реакції. Питання: чому ж з них не розпочати і швидко розрішити проблему? Справа в тому, що симпат-адреналова реакція швидша і, головне!, «дешевша». Медіатори в нейронах вже є, як і гормони в мозковому шарі наднирників. Навіть якщо їх синтезувати – невелика проблема: декілька гідроксилювань і одне декарбоксилювання і з тирозину маємо норадреналін, а

там і до адреналіну недалеко (див. вище). Тиреоїдні гормони ж хоч синтезуються теж з амінокислоти тирозину, але, як ми пам'ятаємо, процес складний – там йодування-дейодування, поєднання-роз'єднання з глобуліном, тобто процес затратний в енергії і часі. А соматотропін – взагалі білок з 191 амінокислоти. Уявіть, скільки АТФ та енергії треба для його синтезу і виділення – транскрипція, трансляція, упаковка в везикули, внутрішньоклітинний транспорт, вивільнення з секреторної клітини. Отже, організм спочатку використовує САР, якщо не спрацює – «тяжку артилерію». Тобто все підкоряється концепції «леза Оккама» не сумації сутностей: в природі все відбувається не завжди найпрямішими, але самими простими і економними шляхами. Підсумовуючи зазначимо, що практично всі етапи механізмів стрес-реалізуючої системи спрямовані на отримання енергії, яка використовується для роботи спеціальних механізмів протидії порушенню. Тобто, стрес – це не хвороба, це скоріше захід проти хвороби, стрес не є причиною хвороби і навіть не може збільшити ризик захворіти. Якщо людина вже має хворобу, стрес збільшує ризик зниження захисних механізмів вашого організму. Але, на жаль, він буває надмірним, супроводжується класичними гіперплазією і гіперфункцією наднирникових залоз, атрофією тимико-лімфатичної системи, виразкою шлунку (тріада Сельє) і багато чим неklasичним, але не менш неприємним, що і складає «оплату за адаптацію». Звичайно, в подальшому ми розберемо найрозповсюдженіші і найнебезпечніші з цих симптомів.

За Сельє, активація трьох ендокринних механізмів: адренокортикотропного, соматотропного та тиреоїдного – представляє собою загальний адаптаційний синдром чи стрес-реакцію. Зазначимо, знову без симпатико-адреналової системи і тим більше, Уолтера Кеннона. Відповідно Г. Сельє, в цій реакції треба виділити три стадії: 1) тривоги (бойової тривоги), 2) резистентності і 3) виснаження. Ці стадії відображають динаміку відповіді організму на тривало діючий стресор (рис. 6.5).

1) Стадія тривоги (бойової тривоги, аларм) являє собою активацію всього організму, заклик до зброї, мобілізацію всіх захисних механізмів. Всі три ендокринні механізми включаються в реакцію, але головна скрипка – адренокортикальний механізм. Ця стадія триває 6-48 годин. Вже в цю стадію спостерігається викид лімфоцитів з тимусу (спустошення тимусу) та лімфатичних вузлів, зниження утворення еозинофілів, а в шлунку можуть утворюватися виразки.

2) В випадку, якщо дія стресору триває, наступає 2-га стадія – стадія резистентності, чи стійкості. В цей період збільшується стійкість організму до даного стресору, і одночасно підвищується стійкість до інших агентів (перехресна резистентність). В цю стадію частково знижується продукція соматотропного і тиреоїдних гормонів, що компенсаторно призводить до гіпертрофії кори наднирників і суттєвому збільшенню продукції глюкокортикоїдів (зрозуміло, вони ж залишилися самі). Не дивлячись на дію

стресора, має місце збереження гомеостазу організму, що і виражається в його стійкому стані. Саме ця стадія відповідає назві «загальний адаптаційний синдром», оскільки стадія тривоги та третя стадія виснаження ніяк з адаптацією не асоціюються, якщо ми правильно розуміємо сенс цього терміну. Отже, стадія резистентності може перейти в наступну – фінальну стадію, так як можливості синтезу глюкокортикоїдів не безмежні (так вважав Сельє), а також знижується ефективність їх впливу на органи-мішені. Тому за дії стресора, яка триває, може відбутися перехід до третьої стадії.

3) 3-я стадія – стадія виснаження. В цей період зменшуються розміри кори наднирників, знижується продукція глюкокортикоїдів і одночасно знову запускаються в реакцію соматотропний і тиреоїдний механізми і знову організм повертається до реакції «бойового аларму». В цю стадію можлива загибель організму. Ганс Сельє вважав, що людина починає хворіти саме на цьому етапі, оскільки чинники, які продукуються на ранніх етапах стресової реакції, вичерпано. Але це припущення було хибним, що завадило досліднику отримати Нобелівську премію за свої досягнення. Насправді, життєво важливі гормони вкрай рідко вичерпуються повністю навіть під час найтриваліших стресових ситуацій. Справа в тому, що за умов інтенсивної активації стресова реакція може мати більш руйнівні наслідки для організму, ніж сам стресор.

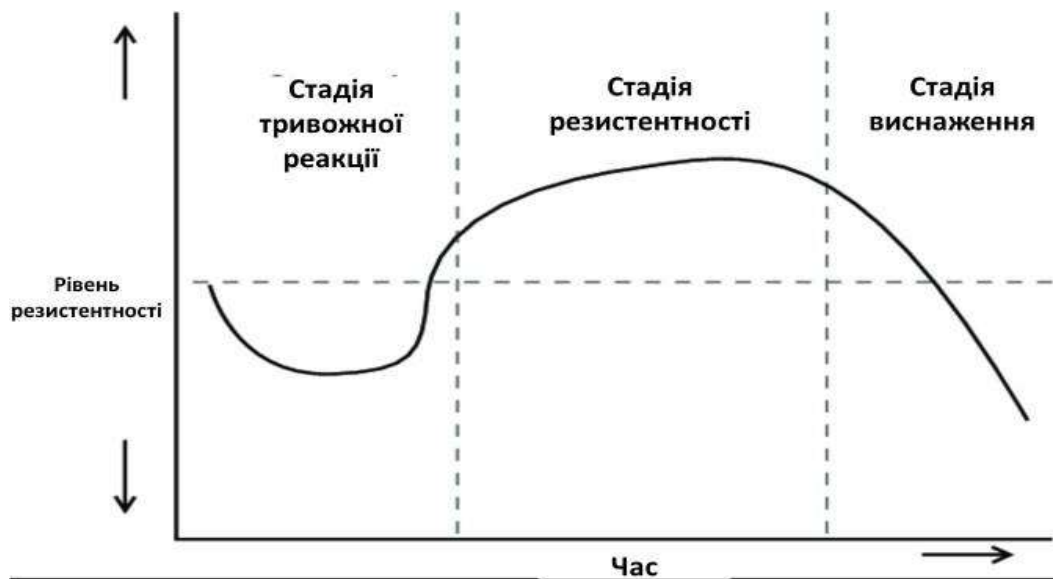


Рис. 6.5. Стадії загального адаптаційного синдрому
За: Selye H., 1956

Зазначимо, що були описані стадії довготривалого «хронічного» стресу (6-48 годин і більше). Коли мова буде йти про гострий стрес, в такому випадку може все обмежитися активацією симпатичної нервової системи і мозкового шару наднирників (САР). Отже, стрес-реалізуючі системи – це симпатична

нервова система, мозковий і кірковий шар наднирників (продукція адреналіну, норадреналіну, глюко- і мінералокортикоїдів), аденогіпофіз (соматотропний гормон) і щитоподібна залоза (йодтироніни). Але в подальшому розгляді нюансів стресорної реакції ми добавимо ще з десяток героїв-гормонів до персонажів цієї п'єси (пробачте за культуристичну аналогію, але так зрозуміліше, що автори не зовсім штучні інтелекти!).

В принципі, тим, хто намагався ознайомитися з фізіологією стресу загалом чи студентам, які намагаються здати «Ендокринологію» просто на «зараховано», на цьому місці можна призупинити ознайомлення з даною роботою і переходити одразу до стрес-лімітуючих систем та профілактики і лікування стресових станів. Далі детальніше порозмірковуємо про роль в стресовій реакції основних її учасників (гіпоталамусу, гіпофізу, наднирників) та стрес-детерміновані патологічні синдроми в різних органах і системах організму людини.

Роль гіпоталамусу в стресовій реакції.

Є всі підстави вважати гіпоталамус головним елементом лімбічної системи, який координує біологічно доцільну поведінку і визначає, що приємно і бажано, а що неприємно і огидне для індивідів в їх відчуттях і поведінкових реакціях. Саме тут формується афективний компонент відчуттів і реакцій. Це має потужний вплив на формування ціннісних установок.

Поблизу від центрів голоду і спраги в латеральних відділах гіпоталамусу знаходиться центр ярості (гніву), подразнення якого провокує агресивну емоційно-вегетативно-рухову реакцію і потужний стрес. Недалеко від нього, в перивентрикулярних ядрах, знаходиться центр покарань, подразнення якого провокує страх, викликає біль і активну реакцію запобігання, а за тривалих впливів призводить до дуже потужного виснажливого стресу, котрий може закінчитися загибеллю організму. Центр покарань передає активуючий вплив в центр ярості, що робить можливою активну зовнішню реакцію у відповідь, оборону і запобігання. Стрес, який спровокований подразненням центру покарань, носить особливо сильний і патогенний характер, легко призводить до дистресу і патологічних змін у внутрішніх органах за типом «виснаження» чи «хвороб адаптації» Сельє, як раз в тому випадку, якщо зовнішня емоційно-рухова реакція у відповідь, яка координується центром ярості, чомусь неможлива чи обмежена. Найбільш патогенні ситуації створює соціальний стрес безвиході і залежності індивіду від джерела стресу. В Японії з метою профілактики подібних ситуації поставили в офісах ляльки-опудала начальників, які приймають на себе удари розгніваних підлеглих.

Основний центр задоволення (нагороди) знаходить також в гіпоталамусі в вентромедіальних і латеральних ядрах і представлений норадренергічними волокнами. Він зменшує стрес. Маючи можливість здійснювати самостимуляцію цього центру, тварини дають перевагу такому

самозадоволенню харчовим, статевим і будь-яким іншим способам отримувати задоволення. Така obsесивна модель поведінки нагадує дії фанатиків та наркоманів. Центр задоволення тісно пов'язаний з центрами насичення і статевого поклику, але не тільки з ними. Він також має тісний зв'язок і навіть анатомічне перекриття з центром гніву. Помірна стимуляція центру ярості може супроводжуватися позитивним афективним компонентом. Дивно якимось. Але було доведено, що хронічний стрес змінює нейрохімічні характеристики проміжного мозку, підвищуючи внутрішньогіпоталамічну активність тирозингідроксилази і знижуючи вміст бета-адренорецепторів в мозку. Це корелює з агресивною поведінкою. Вважається, що агресія дозволяє тваринам (щурам) задіяти антистресорні механізми і адаптуватися до хронічного стресу. Додаткові центри винагороди знаходяться в амігдалі, перетинці, зоровому горбі, підкіркових ядрах і покривці середнього мозку. Стимуляція одних з них (кортикальні ядра амігдали) заспокоює стресорну відповідь, інших (базальних ядер амігдали) – активує. Питання: а при чому гуморально активні речовини? Справа в тому, що в діяльності гіпоталамічних центрів приймають участь нейромедіатори, паракринні, ендокринні регулятори як стрес-реалізуючої, так і стрес-лімітуючої систем. За деякими даними, АКТГ і вазопресин (теж стрес-реалізуючий гормон) також є в гіпокампі та інших відділах ЦНС як трансмітери центрів пам'яті. Ці дані вказують на важливу роль стресу і пов'язаних з ним гіпоталамічних змін в підкріпленні і навчанні. Стрес можливий при декортикації (видаленні кори півкуль головного мозку) і послідовному видаленні підкіркових відділів мозку собак до гіпоталамусу. Це свідчить про ключову роль гіпоталамусу в реалізації стресової відповіді. В гіпоталамусі дрібноклітинними ядрами синтезуються і виділяються ліберини і статини (в плані стресу нас більше цікавить кортикотропін-рилізінг фактор, КРФ, кортиколіберин), крупноклітинними ядрами – нонапептиди. Вони використовують інші, ніж КРФ, рецептори і пострецепторні посередники в клітинах аденогіпофізу і впливають не тільки на синтез, скільки на вивільнення АКТГ, тому ефекти КРФ і нонапептидів при стресі сумуються. Моноаміни гіпоталамусу представлені дофаміном, серотоніном, адреналіном і норадреналіном, гістаміном, гама-аміномасляною кислотою (ГАМК). Із епіфізу в цю ділянку може транспортуватися мелатонін. В відношенні стресу, холінергічні і серотонінергічні системи, які стимулюють виділення кортиколіберину і вазопресину, є стимуляторами. Адреналін також стимулює виділення КРФ, а гістамін – вазопресину. Є дані про інгібування стресу дофаміном, також є непрямі свідчення про трансіпоталамічну стимуляцію стресу дофамінергічними системами ядер шва. В той же час, ГАМК, мелатонін і, особливо, норадреналін нейронів центра задоволення, явно слугують інгібіторами запуску стресу в гіпоталамусі. Мелатонін і серотонін відповідають за циркадний ритм секреції КРФ. Про ендогенні опіати – широко розповсюджену групу нейропептидів

антистресорної дії - докладніше згадаємо коли цю антистресорну дію будемо розглядати. Але вони в гіпоталамусі (і не тільки в ньому) виробляються!

Отже, при стресі гіпоталамус, який активується як гуморальними факторами (гіпоксія, гіпоглікемія, інтерлейкіни), що досягають його через нейрогемальні структури, так і нервовими холінергічними і серотонінергічними впливами з лімбічної системи і інших відділів ЦНС. Вони вже на початку стадії тривоги підвищують синтез і вивільнення КРФ з дорзомедіальної частини паравентрикулярного ядра і нонапептидів з крупноклітинної частини супраоптичного і паравентрикулярного ядер. Ці регулятори, а також, якоюсь мірою, потенціюючі ефект КРФ ангіотензини I і II, VIP (вазоактивний інтестинальний пептид) і гістидин-ізолейцинвміщуючий пептид (РНІ), потрапляючи в аденогіпофіз шляхом нейросекреції, через місцеву портальну систему, впливають на роботу нижнього мозкового придатку. КРФ і короткий гектапептид із складу АКТГ стимулюють центри страху і тривоги в лімбічній системі, що створює характерний емоційний фон початкової стадії стресу. Діючи як нейротрансмітер в ЦНС і поступаючи в цереброспінальну рідину, а з неї – в системний кровоток, КРФ викликає анорексію, подавляє харчову і поведінку і спрагу, посилює рухову активність. Його системні ефекти включають активацію симпатoadреналової системи, гіпертензію, гіперглюкагонемію. Системний КРФ, в основному, секретується поза мозком – в ШКТ, підшлунковій залозі, мозковій речовині наднирників і має спеціальний білок-переносник.

Кортикостероїди і, меншою мірою, АКТГ здатні викликати зворотній гальмівний вплив на продукцію стимуляторів адренкортикотропної функції гіпофізу в гіпоталамусі. Їх вплив відомий як довга (кортикостероїдна) і коротка (АКТГ-залежна) петлі зворотного зв'язку. Мішенню цих регуляторних впливів в гіпоталамусі є паравентрикулярне ядро, яке реагує змінами в продукції КРФ і вазопресину навіть на фізіологічні коливання рівня кортикоїдів і АКТГ. Аналогічні компенсуючі впливи на рівні гіпофізу також існують, але вступають в дію за більш значних відхилень рівня кортикостероїдів. Про це далі. А поки підсумуємо: щодо реалізації стресу в організмі людини і вищих тварин все починається з гіпоталамусу!!! (вибачте за патетику). До речі, в переважній більшості випадків – в ньому і закінчується.

Роль гіпофізу в стресовій реакції.

Будова і функції гіпофізу як вищого вегетативного центру і центральної тропної ендокринної залози докладно вже розглянуто. Зупинимось на його ролі в стресовій реакції. Особливої уваги потребує гормон, який виділяється в кров на рівні нейрогіпофізу (але синтезується в гіпоталамусі) – вазопресин (він же антидіуретичний гормон, АДГ). Ряд стресорів, а саме етиловий спирт, дегідратація, гіперосмолярність, гіповолемія, нудота, блювання, паління дуже потужно стимулюють вазопресиногенез. Система продукції

вазопресину має феноменальний резерв потужності і в екстремальних умовах, наприклад, при гіповолемічному шоці, може збільшити його концентрацію в крові в 1000 разів. При стресі – в 200 разів. Із гормонів найбільше стимулює утворення вазопресину ангіотензин II, гальмують – кортикостероїди за механізмом негативного зворотного зв'язку.

Вазопресин при стресі, крім КРФ-подібної дії, приймає і пряму участь в адаптивній перебудові обміну речовин і функцій окремих органів. Основні його ефекти при стресі наступні:

Вазопресин забезпечує певною мірою (до 13%) ниркову реабсорбцію води без затримки натрію, тим самим забезпечуючи економію водних і волемічних ресурсів організму в стресових ситуаціях. Вазопресиновий компонент стресу особливо важливий при крововтратах, травмах, дегідратації будь-якого генезу. Як вже було зазначено, еволюційно це виправдовується тим, що більшість тривожних ситуацій закінчувалося кровотечею.

- Здатність вазопресину до стимулювання звуження судин (вазоконстрикції) шкіри і м'язів слугує для перерозподілу кровотоку при стресі в робочу мускулатуру, а також для централізації кровообігу при компенсованому шоці. Очевидна роль вазопресину в патогенезі гіпертензії. Саме вазопресиновий компонент виступає як головний патогенний агент при стрес-індукованих порушеннях серцево-судинної системи.

- Як вже було зазначено, вазопресин є гепатотропним метаболічним гормоном, активатором ряду важливих обмінних процесів: він стимулює печінковий гліюкогенез у голодних тварин, гліколіз – у ситих (без утворення глікогену і з його розщепленням в обох випадках); посилює гіперглікемію при стресі; посилює захоплення і окислення печінкою жирних кислот та їх етерифікацію; попереджає кетогенний ефект глюкагону, продукція якого при стресі теж збільшена.

- Вазопресин стимулює пам'ять і впливає у щурів на час зберігання реакції запобігання по відношенню до повторних стресорів. Навіть невеликі кількості вазопресину радикально покращують здатність до навчання у щурів. Нонапептиди знижують відповідь ЦНС на біль. Таким чином, вони беруть участь в поведінкових аспектах стресу.

- Як ми знаємо, по сполучним венам із задньої частки гіпофізу частина вазопресину може потрапляти в аденогіпофіз, стимулювати продукцію АКТГ. КРФ також може діяти нестандартно. Він може спускатися по аксонам крупноклітинних ядер гіпоталамусу в задню долю гіпофізу, а звідти – в системний кровоток і в аденогіпофіз. Така собі дублююча система доставки КРФ в передню долю гіпофізу.

Як зазначалось, аденогіпофіз є місцем утворення тропних гормонів, які регулюють діяльність периферичних ендокринних залоз, ростовими і анаболічними процесами, обмін речовин, розмноження, поведінку. В межах

теми стресу нас, звичайно, в першу чергу цікавить адренокортикотропний гормон (АКТГ).

АКТГ являє собою поліпептид з 39 амінокислотних залишків, хоча для збереження біологічної активності вистачає перших 18 амінокислотних залишків з N-кінця. Як було вже зазначено, синтезується АКТГ із попередника проопіомеланокортину. Найбільша продукція АКТГ вранці (4-6 год.), мінімальна – о 18 год., при чому цей ритм зберігається при зміні розкладу робота-відпочинок, визначається світловим днем і роботою епіфізу. У нічних тварин все навпаки – максимум секреції АКТГ ввечері, мінімум – вранці. Сезонний ритм передбачає максимум АКТГ у європейців взимку, тоді як у зимосплячих тварин в період сплячки. При стресі у щурів секреція АКТГ в кров збільшується вже через 10 сек після стимулу і досягає максимуму через 2-3 хв поки збільшений рівень глюкокортикоїдів її не подавить за механізмом негативного зворотного зв'язку. АКТГ швидко захоплюється і інактивується, його час напівжиття в крові не перебільшує 5-9 хв, що робить стресорні системи дуже лабільними.

Функції АКТГ, як і свідчить його назва, пов'язані з корою наднирників, переважно з її пучковою зоною, де синтезуються глюкокортикоїди, і незначно він може впливати на синтез мінералокортикоїдів і статевих гормонів. Впливаючи на спеціальні рецептори в пучковій зоні наднирників через аденілатциклазно - цАМФ - протеїнкіназний посередниковий механізм, АКТГ стимулює процеси, які призводять до перетворення холестерину плазми крові в глюкокортикоїди (див. вище синтез стероїдних гормонів). А саме: прискорює синтез холестерину печінкою, потрапляння холестерину з крові в клітини наднирників, деєтерифікацію холестерину, перетворення холестерину в прегнонолон в мітохондріях, збільшує масу наднирників, що підвищує їх ефективність як продуцентів глюкокортикоїдів. Крім того, АКТГ безпосередньо посилює ліполіз в жировій тканині і активує перетворення тирозину в меланін, що зумовлює посилення пігментації (при Аддісоновій хворобі, наприклад) (рис. 6.6). У тварин це може зумовити розвиток захисного забарвлення при небезпеці.

АКТГ має деяку інсуліноподібну дію на острівці Лангерганса і посилює продукцію СТГ в аденогіпофізі, тим самим повертаючи напрямок обміну речовин з катаболічної до анаболічної фаз при стресі. За дії АКТГ знижується печінкове утворення сечовини і підвищується споживання амінокислот поза печінкою (головним чином, їх транспорт в м'язи). Підвищується і внутрішньом'язовий транспорт глюкози. Ще в печінці АКТГ знижує розпад глюкокортикоїдів, що подовжує час циркуляції їх в крові. В ЦНС АКТГ має поведінкові ефекти, діючи як нейротрансмітер. Він сприяє короткочасовому запам'ятовуванню, посилює відчуття тривоги, подавляє статеву поведінку, грумінг і сприяє орієнтувальному рефлексу, є фактором росту для нейронів гіпокампу і лімбічної системи, тобто бере участь в утворенні нових відростків і синапсів. АКТГ проявляє гомологію з

інтерферонами, має лімфоцитарні рецептори, тобто бере участь в протівірусному імунітеті. Це побічні (не пов'язані з глюкокортикоїдами, позанадирникові ефекти) ефекти гормону.

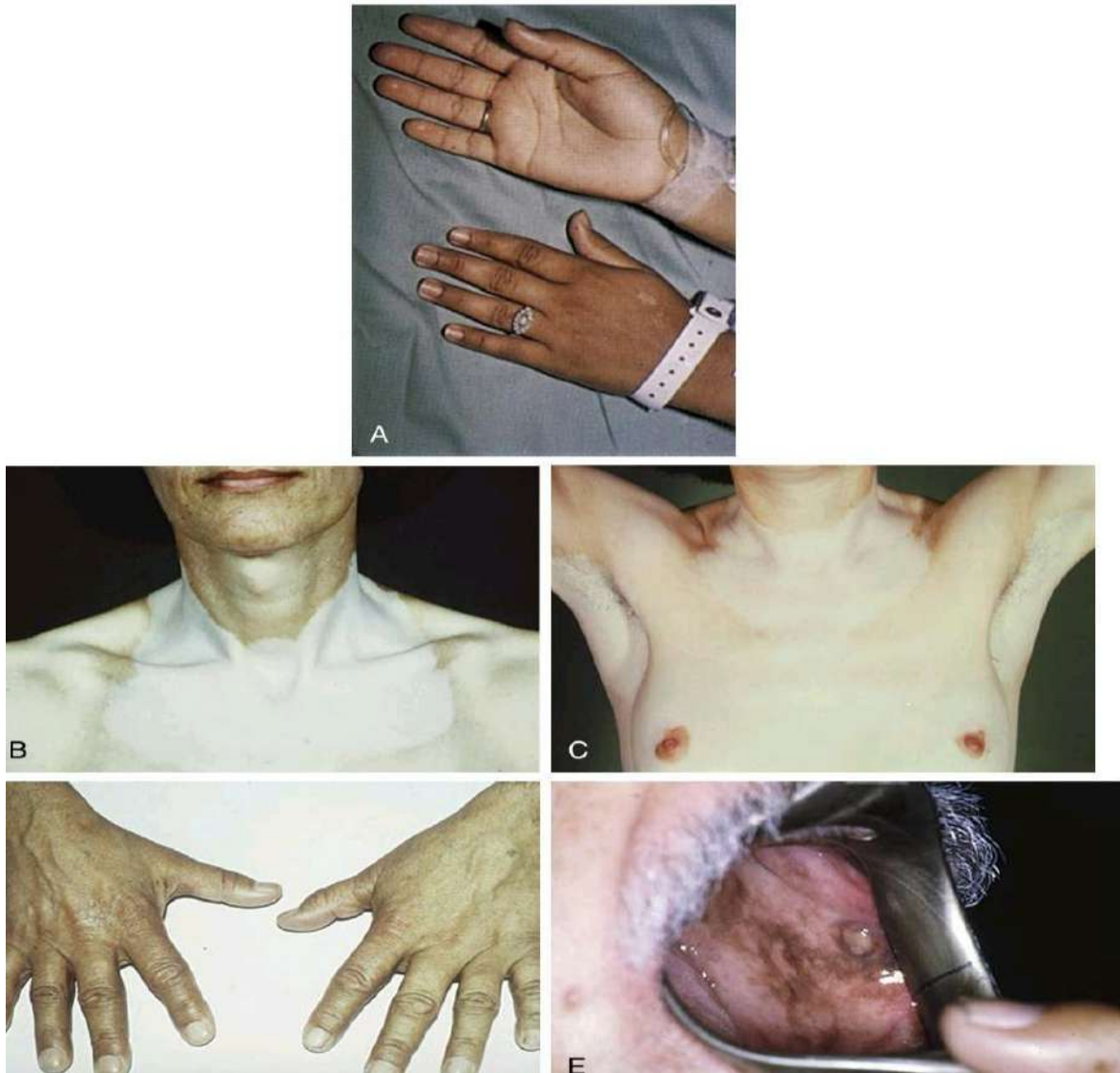


Рис. 6.6. Пігментація при хворобі Аддісона.

За: Melmed S., Williams Textbook of Endocrinology, 2019.

Але все ж таки головними діючими чинниками стресу є катехоламіни і глюкокортикоїди. Ефекти катехоламінів при стресі вже практично описані в частині про Уолтера Кеннона і симпатичну нервову систему. Детально будова, функції гормонів наднирникових залоз будуть описані в частині II посібника при розгляді фізіології периферичних ендокринних залоз. В контексті розгляду стресу нас конкретно цікавлять глюкокортикоїди.

В загальній кількості кора наднирників виділяє в кров не менш 50 гормонально активних стероїдів, в тому числі глюкокортикоїдів пучковою

зоною. Серед них розрізняють кортизол (найбільш потужний), кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол, 11-дегідрокортикостерон. В крові глюкокортикоїди транспортуються з транскортином (95 %, є альфа-2-глобуліном) і альбуміном (5 %). Ефективною є вільна порція гормонів. Розщеплюються в печінці під впливом редуктаз (5-альфа і 5-бета). Біохімічні ефекти глюкокортикоїдів здійснюються через внутрішньоклітинний стероїдний рецептор II типу і складають основу стресорної реакції. Ефекти можуть бути корисними в критичних ситуаціях, можуть бути шкідливими, тобто «оплатою спасіння (адаптації)».

Спочатку - про корисні ефекти. Головний ефект глюкокортикоїдів при стресі - мобілізація енергетичних ресурсів організму за рахунок підвищення в крові вмісту глюкози, звідки і назва гормонів. Відбувається це за рахунок активації глюконеогенезу - утворення глюкози із амінокислот і жирних кислот. В печінці глюкокортикоїди детермінують синтез спеціальних ферментів, які каталізують цей процес (тирозиनाмінотрансфераз тощо). Крім того, гормони пригальмовують синтез білка в інших тканинах і органах (м'язах) для створення запасів амінокислот для глюконеогенезу. Логічне питання: чому б їм не активувати розщеплення глікогену до глюкози в тій же печінці? А тому, що за них це вже зробили катехоламіни. Але глюкокортикоїди забезпечують ще одне оригінальне джерело енергії - активують розщеплення жиру (ліполіз) до вільних жирних кислот.

Зменшуючи проникність капілярів, ексудацію, інтенсивність фагоцитозу, глюкокортикоїди гальмують запальну реакцію. Їх використовують в клініці для зняття запалення (наприклад, кортизонові і гідрокортизонові очні краплі після операції з приводу катаракти).

Гормони дещо покращують діяльність ЦНС, покращуючи обробку інформації, покращуючи сприйняття зовнішніх сигналів - нюхових, смакових тощо. На цьому їх позитивний вплив закінчується.

Далі - неприємні новини. Глюкокортикоїди викликають тимико-лімфоцитарну дистрофію - зниження продукції Т- і В-лімфоцитів і лімфоїдної тканини, спустошення тимусу і лімфатичних вузлів, зниження продукції антитіл і активності Т-кілерів тощо. Тобто глюкокортикоїди є активними імунодепресантами. Із-за депресії імунологічного надзору виникає ризик розвитку неоплазій (пухлин), та, взагалі, небезпечними стають будь які інфекційні збудники. Це стосується хронічного стресу. В випадку гострого стресу ситуація дещо інша. При такому виді стресу імунна система навпаки активізується (що зрозуміло), але настільки інтенсивно, що імунні елементи не встигають повністю диференціюватися. Виникає небезпека аутоімунних ускладнень, котрі якраз лікуються ударними дозами стероїдів. Виникає так званий *circulus vitiosus* (порочне коло), коли щось викликає порушення, потім його лікує і ще більше усугубляє.

Глюкокортикоїди (разом з йодтиронінами) підвищують чутливість м'язового шару судин до катехоламінів, звідси - спазмування судин,

артеріальна гіпертензія, атеросклероз, посилене тромбоутворення, недостатність мікроциркуляції в міокарді (як наслідок аритмії, інфаркти), порушення кровопостачання шкірних покривів (екземи, псоріаз). По суті серцево-судинна система являє собою насос (серце) і замкнену систему паралельно і послідовно з'єднаних судин. Реакція цієї системи на стрес передбачає просто інтенсивнішу роботу. За умов постійного стресового впливу органи швидко вийдуть з ладу, що призведе до захворювань серцево-судинної системи, які є основною причиною смертності навіть в розвинених країнах світу. Хронічний стрес поступово руйнує серцево-судинну систему, а дія кожного наступного стресогенного чинника робить цю систему дедалі вразливішою. Дуже часто інтенсивний стресовий чинник, навіть позитивний, може викликати раптову серцеву смерть. Справа в тому, що виснажений нездоровий серцевий м'яз стає більш електрично збудливим. Тому, активація симпатичної нервової системи і збільшення в крові катехоламінів, глюкокортикоїдів, тиреоїдних гормонів призводить до неконтрольованого скорочення міокарду (фібриляції) і як наслідок - раптової серцевої смерті. Треба зазначити, що естрогени і прогестини за рахунок своїх антиоксидантних властивостей допомагають попередити розвиток атеросклерозу (але не вилікувати вже наявний). Тому, стрес підвищує ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи у жінок після менопаузи.

Вважається, що порушення кровообігу в ШКТ є причиною виразок шлунка і дванадцятипалої кишки (хоча тут винні не тільки глюкокортикоїди, але за умов стресу виразки розвиваються і за відсутності *Helicobacter pylori*). До цього ефекту додається здатність гормонів стресу підвищувати секрецію соляної кислоти і пепсину в шлунку. Треба зазначити, що симпатична нервова система і кортиколіберин пригальмовують апетит, а глюкокортикоїди його збуджують. Симпатика і кортиколіберин за умов стресу діють секунди-хвилини, а глюкокортикоїди - хвилини-години. Тому зрозуміло, що деякі люди (та і тварини) звикли начебто «заїдати» стрес. Як наслідок - ожиріння. Глюкокортикоїди стимулюють відкладення більше вісцерального жиру (на животі) ніж гліутального (на сідницях). Отже, людина може набрати зайву вагу якщо вона переживає сильний стрес чи має проблеми з припиненням стресової реакції. За умов стресу симпатична нервова система гальмує рухову активність шлунка і тонкого кишківника, тоді як у товстій кишці перистальтика активується. Вода не встигає абсорбуватися і як наслідок - діарея. Еволюційно це має сенс. При активній втечі логічно позбутися вмісту товстого кишківника, з якого всі поживні речовини вже всмокталися. Ще один синдром, який пов'язаний із надмірною руховою активністю товстого кишківника при стесі? називається синдромом подразненого кишечника, який характеризується болем у животі (особливо одразу після їжі, минає після дефекації), діареєю або закрепом, відходом слизу, метеоризмом і вздуттям. Посттравматичний стрес у ранньому віці підвищує ризик появи цього синдрому у дорослому віці. Тобто пережита в

дитинстві психологічна травма може надовго залишити по собі відгомін уразливості - гіперчутливість товстого кишечника до стресу.

Впливають глюкокортикоїди і на діурез - в малих концентраціях підвищують за рахунок пригнічення продукції АДГ, в високих дозах вони ведуть себе як мінералокортикоїди, викликаючи затримку натрію і води в організмі. Впливають глюкокортикоїди і на мінеральний обмін: викликають демінералізацію кісток, остеопороз, втрату кальцію з сечею, знижують всмоктування кальцію в кишечнику (такий собі антивітамін ДЗ чи антипаратгормон).

Підвищення ліполізу при стресі - це корисно, а одночасна активація перекисного окиснення ліпідів під дією глюкокортикоїдів - не зовсім. Як наслідок - накопичення в клітинах продуктів цього окислення, порушення функцій мембранних органел клітини.

Стрес може завдати нищівного удару обміну речовин хворих на інсулінозалежний (ювенільний) діабет. Гормони стресової реакції спричиняють підвищений викид глюкози і вільних жирних кислот в кров, з нормальним вмістом якої такі хворі і поза стресом ледь справляються. Крім того, під час стресу глюкокортикоїди впливають на жирові клітини організму таким чином, щоб вони стали менш чутливими до інсуліну. Тобто стрес викликає імунорезистентність. Хворі під час стресу почувають себе погано поки не збільшать дозу екзогенного інсуліну. Можна сказати, що ювенільний діабет (інсулінозалежний) за ознакою інсулінорезистентності переходить в діабет дорослого віку (інсулінонезалежний). Підшлункова залоза, якщо вона нормально працювала до того, видаючи додаткові обсяги інсуліну виснажується і руйнується. Тому, хворий на діабет дорослого віку стикається з проблемою ювенільного діабету. Знову маємо таке собі патологічне «порочне коло».

Якщо ембріон відчуває дію стресового фактору (наприклад, калорично-енергетичну недостатність), він піддається дії надмірної кількості глюкокортикоїдів і отримує підвищений ризик появи ожиріння, гіпертонії, серцево-судинних захворювань, інсулінорезистентного діабету, можливі збої в репродуктивній системі, можливе відчуття тривоги та порушення розвитку мозку. Можлива передача всього цього нащадкам. Наприклад, більшість ембріонів, які розвивалися під час Голодної зими в Нідерландах наприкінці Другої світової війни, мали недостатність живлення, оскільки мати недоїдає, перейшли на економний тип метаболізму (це називається метаболічне програмування). Відтепер ембріон буде накопичувати всю спожиту їжу, тобто створювати в організмі дорогоцінний запас. Якщо така людина проживе здорове життя на повноцінному раціоні, навіть у дорослому віці вона завжди матиме підвищений ризик ожиріння, цукрового діабету II типу, гіпертонії та серцево-судинних захворювань. Пізніше, у дорослому віці така жінка вагітніє. За умов споживання нормальних обсягів їжі, її організм відбирає непропорційно велику частку поживних речовин для себе. У неї ж

економний тип метаболізму, вона боїться повернення голоду. Її плід відчуває недоїдання і сам таки переходить на економний тип метаболізму. Отже, схильність до хвороб дорослого віку ембріонального походження можуть передаватися в поколіннях без залучення генів, а тільки під впливом середовища. Це був приклад передродового стресу. Але і післяродовий стрес може мати довічні негативні наслідки на розвиток організму. Відлучення від матері (коли ще дитина отримує від неї харчування), неуважність матері до дитини, втрата одного з батьків, психологічна травма, завдана в дитинстві, спричиняють наслідки, подібні до таких передродового стресу - підвищений рівень глюкокортикоїдів під час стресу, погіршене відновлення після завершення стресу, сильніше відчуття тривоги, погіршення навчання та пам'яті з порушеннями розвитку відповідних ділянок мозку (мигдалеподібне тіло, гіпокамп), синдром подразненого кишечника.

Всі ці порушення спостерігаються при стрес-реакції чи в умовах тривалого ятрогенного (лікувального) введення глюкокортикоїдів.

На жаль, сукупний вплив всіх факторів стрес-реалізуючих систем може викликати ряд захворювань. Ці захворювання Ганс Сельє називав «хворобами адаптації» чи «хворобами цивілізації». Зміни екології людини в великих містах індустріального суспільства збільшують силу і тривалість стресів, вносячи невідповідність між філогенетичними стереотипами адаптації і новими адаптогенними викликами техносотіального середовища. Все це спричиняє, переважно, порушення тих інсулінозалежних органів і тканин, які під час стресу опиняються в метаболічному програші. Стрес, особливо хронічний і невдалий, є фактором розвитку виразкової хвороби шлунку і дуоденуму, імунодепресій та їх наслідків (інфекції, паразитарні захворювання, онкологія), ожиріння, остеохондрозу, артритів, діабету. Судинна стінка уражається атеросклерозом, розвивається гіпертензія, для яких стрес теж визнаний важливим фактором ризику. Стрес сприяє безпліддю, імпотенції, гіпогалакції. Продукція окситоцину подавляється болем і стресом, що може порушити пологи і лактацію. Є спостереження порушення росту і фізичного розвитку у дітей у вкрай несприятливих психічних умовах сирітських притулків. І навпаки, діти (та і щури теж), матері яких приділяли їм в дитинстві достатньо уваги, виявляються краще пристосованими до стресів. В експериментах на щура х показано збільшення частоти захворювання різних органів внаслідок дистресу, який був викликаний скупченістю і хронічним шумом.

Помірні короткотривалі стресогенні чинники покращують пам'ять стимулюючи консолідацію і пильність. Ключовим компонентом цього ефекту є активація симпатичної нервової системи з викидом в системний кровообіг адреналіну і норадреналіну. Все це призводить гіпокамп (частина лімбічної системи, відповідає за утворення пам'ятного сліду) в більш активний пильний стан, що сприяє консолідації пам'яті. Крім того, симпатична нервова система забезпечує звільнення з запасних джерел

організму потрібного обсягу енергії, і збільшуючи інтенсивність кровообігу - доставку глюкози з кров'ю до мозку. Сильний довготривалий стрес погіршує пам'ять. Є літературні дані про погіршення пам'яті за хвороби Іценка-Кушінга (кушінгова деменція) і при введенні лікувальних протизапальних стероїдних сполук. При чому відновлення колись отриманої інформації з пам'яті (згадування) за умов стресу є більш вразливим, ніж процес запам'ятовування. Тобто більш страждає експліцитна (декларативна) пам'ять. Які ж механізми цього порушення? По-перше, через тривалу дію симпатичної нервової системи і великих кількостей глюкокортикоїдів порушується довготривала потенціація в гіпокампі; по-друге, за тих же причин відростки нейронів зсихаються, атрофуються і втягуються назад, синаптичні зв'язки перериваються, тобто нейронні структури стають менш комплексними структурами (після завершення стресу можливе відновлення); по-третє, припиняється нейрогенез (утворення нових нейронів) в гіпокампі; по-четверте, нейрони гіпокампу зазнають глюкозного і кисневого голоду, оскільки всі енергетичні запаси спрямовуються в працюючі за стану стресу тканини (м'язи). Цим порушенням сприяють синдром Іценка-Кушінга (збільшена кількість глюкокортикоїдів), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), регулярна зміна часових поясів (джетлаг) і глибока депресія (зменшення розмірів гіпокампу і всіх трьох випадках), старіння (підвищений рівень глюкокортикоїдів, менший розмір гіпокампу). Наслідком цих порушень є погіршення пам'яті та неврологічні розлади.

Близько 75% випадків безсоння спричинені потужними стресовими впливами. В першу чергу винуватцем цього є підвищений рівень кортиколіберину (КРГ), який не тільки стимулює викид АКТГ для активації глюкокортикоїдів, а й є також нейромедіатором, який активізує різні види страху, тривоги, взагалі потенціює процеси збудження в головному мозкові. Звичайно, підвищується рівень глюкокортикоїдів в крові, активується симпатичний відділ симпатичної нервової системи. Сон порушується не тільки кількісно, але й якісно - скорочується фаза повільнохвильового сну (потрібна для відновлення запасів енергії), сон стає поверхневим і фрагментарним. Наслідок - недосипання, що саме є стресогенним чинником (знову порочне коло).

Із недостатнім гіпоталамічним стресогенним механізмом асоціюють синдром хронічної втоми (частота 37 на 100 000 населення). Навіть були епідемічні спалахи цього захворювання в Ірландії, Великобританії та США. Цей синдром характеризується втомою, причому вона і здатність до зосередження не знімається відпочинком. Це супроводжується депресією, головним болем, болем в горлі, збільшенням лімфовузлів, хворобливістю суглобів, порушенням сну, психозами, зниженням ваги, алергічними проявами. При цьому спостерігається зниження кортиколіберину і глюкокортикоїдів. Імунологічні дослідження показали, що синдром хронічної втоми пов'язаний з перенесеними вірусними інфекціями

(мононуклеоз, ентеровіруси, герпес). Всі ці віруси здатні викликати аутоімунні ускладнення чи прямо вражати наднирники (цитомегаловірус) і викликати аутоімунний гіпоталамічний енцефаліт (герпес-вірус II типу). Все це відображається на стресорному потенціалі організму.

У людей похилого віку надмірний стрес підвищує ризик цукрового діабету дорослих (з інсулінорезистентністю, II тип), серцево-судинних захворювань (в т.ч. гіпертонії), остеопорозу, ожиріння, пригнічення імунітету, зниження репродуктивної функції. З кожним роком нашого життя ризик цих недуг зростає. Ці зміни прямо чи опосередковано зумовлені надмірним вмістом глюкокортикоїдів. Нагадаємо, при потребі (стресі) в гіпоталамусі синтезується КРГ, який опосередковано через АКТГ аденогіпофізу посилює синтез корою наднирників і вивільнення в кров глюкокортикоїдів. Коли кількість останніх досягає потрібної ситуативної кількості чи більше гіпоталамус припиняє синтез КРГ, вміст глюкокортикоїдів в організмі нормалізується. Це так зване «інгібування за типом негативного зворотного зв'язку» чи «інгібування кінцевим продуктом». В клінічних дослідженнях використовують так звану дексаметазонову пробу. Штучно введений в організм дексаметазон (синтетичний глюкокортикоїд) викликає сигнал негативного зворотного зв'язку, і організм припиняє виробляти власні КРГ, АКТГ та глюкокортикоїди. Вважається що така людина чутлива до дії дексаметазону. У людей похилого віку регуляція за принципом негативного зворотного зв'язку працює не достатньо, вони не чутливі до дексаметазону, їх організм буде продовжувати виробляти гормони попри сигнал, що сповіщає про надмірну кількість глюкокортикоїдів в крові. Крім гіпоталамусу в механізмі негативного зворотного зв'язку контролю рівня глюкокортикоїдів бере участь гіпокамп, який чутливий до гіперкортицизму у руйнується за надмірного впливу глюкокортикоїдів. Можна сказати простіше: в похилому віці люди скоріше входять в стрес, повільніше виходять з нього. Буває що рівень глюкокортикоїдів в їх крові так і не нормалізується, залишається підвищеним. Велика тривалість життя притаманна мешканцям високогір'я. Вважається, що там чистіше повітря, кращі умови життя, їжа тощо. Повітря може і чистіше, але воно розріджене, тобто парціальний тиск кисню в крові менший, як наслідок - еритроцитоз (підвищена кількість еритроцитів в крові), збільшена в'язкість крові, навантаження на серце, гіпертонія тощо. Умови життя і якість їжі теж під питанням. Справа в тому, що їхнє життя дуже прогнозоване. Із-за еколого-географічної ізоляції вони знаходяться на самозабезпеченні, яке століттями налаштовано, і менше піддаються стресогенним чинникам сучасного урбанізованого суспільства. Тобто, вони просто менше хвилюються.

Отже, хронічний стрес є патогенним для осіб з недостатністю стрес-лімітуючих механізмів (див. далі), гіпопітуатризмом і гіпокортицизмом (недостатність гіпофізу і кори наднирників відповідно), синдромом хронічної втоми. Патогенність стресу усугубляється його невдалим з точки

зору індивіда закінченням. Стресогенна патологія стосується переважно інсулінозалежних органів і тканин.

Стрес-лімітуючі системи (фізіологічний вихід із стресу)

В процесі еволюції в організмі з'явилися механізми, які запобігають побічним ефектам дії учасників стрес-реакції чи знижують інтенсивність їх впливу на клітини-мішені. До цих механізмів належать ендogenous опіати, ГАМК-ергічна система, простагландини, антиоксидантна система і парасимпатична нервова система. Характер виходу з стресу визначається тривалістю і силою стресорного стимулу і генетичними особливостями стрес-лімітуючих систем індивіда. Велике значення в контексті виходу з стресу має індивідуальна система пріоритетів і цінностей, оскільки від цього залежить рівень функціонування стрес-лімітуючих систем. Серед них центральне місце займає опіоїдна система.

Опій отримують із соку маку *Papaver somniferum*. Він відомий тисячі років. В XIX столітті з нього були виділені діючі речовини – алкалоїди (специфічні складові клітинного соку в вакуолях рослинних клітин) морфін і 3-метіл-оксіморфін (кодеїн, ще не так давно прописувався лікарями як протикашльовий засіб). Мільйони пацієнтів отримали полегшення від болю і були врятовані дякуючи застосуванню опіатів, але й мільйони у всьому світі стали опіатними наркоманами. Історично-соціально це проявилось в вигляді опійних війн, створенню опійних кримінальних імперій, мегаполісів типу Гонконгу. Опійна тема не минула і культурну сферу (твори Булгакова, Шерлок Холмс, доктор Хаус). Тобто проблема опійної наркоманії є як медичною, так і соціальною. В наш час до рослинних опіатів добавилися багаточисельні напівсинтетичні. Найвідоміший і найнебезпечніший діацетилморфін (героїн). Синтезовано багато синтетичних аналогів (бупренорфін, метадон тощо).

З'ясувалося, що мікрокількості опіатів, які топічно вводили в ЦНС (перивентрикулярне ядро і сіра речовина навколо сілвієвого водогону в середньому мозкові), викликали тривале і потужне знеболювання. Коли побачили зв'язування міченого морфіну з мембранами нейронів в ділянках ЦНС, які мають відношення до стресу, болю та емоціям, зробили висновок про існування високоспецифічних морфінових рецепторів. Невже еволюція йшла в напрямку куріння опіуму людиною? Ні, звичайно. Але, якщо є специфічні рецептори, то повинні до тих рецепторів бути і ендogenous агоністи. Навіщо ж ті рецептори потрібні тоді? Такі природні опіати були знайдені. Давайте трохи відволічемося і розберемося з термінологією. Опіати – це екзogenous (зовнішні) ліганди опіатних рецепторів, опіоїди (подібні на опій) – ендogenous (внутрішні) агоністи. До опіоїдів належать пентапептиди (з п'яти амінокислот) лей-енкефалін і мет-енкефалін, ендорфіни та динорфіни. Відповідно ендogenous опіоїдні нейропептиди ділять на три родини по назві трьох поліпептидних попередників (рис. 6.7):

- Проопіомеланокортин ми вже згадували не один раз. В його

структурі крім інших гормонів (ліпотропінів, АКТГ тощо) вміщуються β -ендорфін (амінокислотні залишки 61-91), α -ендорфін (61-76) та γ -ендорфін (61-77). Крім того, ділянка β -ліпотропіну ідентична мет-енкефаліну, але який синтезується з іншого власного попередника. В якості ендogenous опіату найбільше значення має β -ендорфін.

- Проенкефалін представляє собою, крім службових послідовностей, вбудований 7 разів опіоїдний ланцюг, який вміщує 1 повну копію лей-енкефаліну і 6 повних копій мет-енкефаліну.

- Продинорфін має три опіоїдних ділянки, які дають динорфін А (17 амінокислот), динорфін В (13 амінокислот) а також α - і β -неоендорфіни.

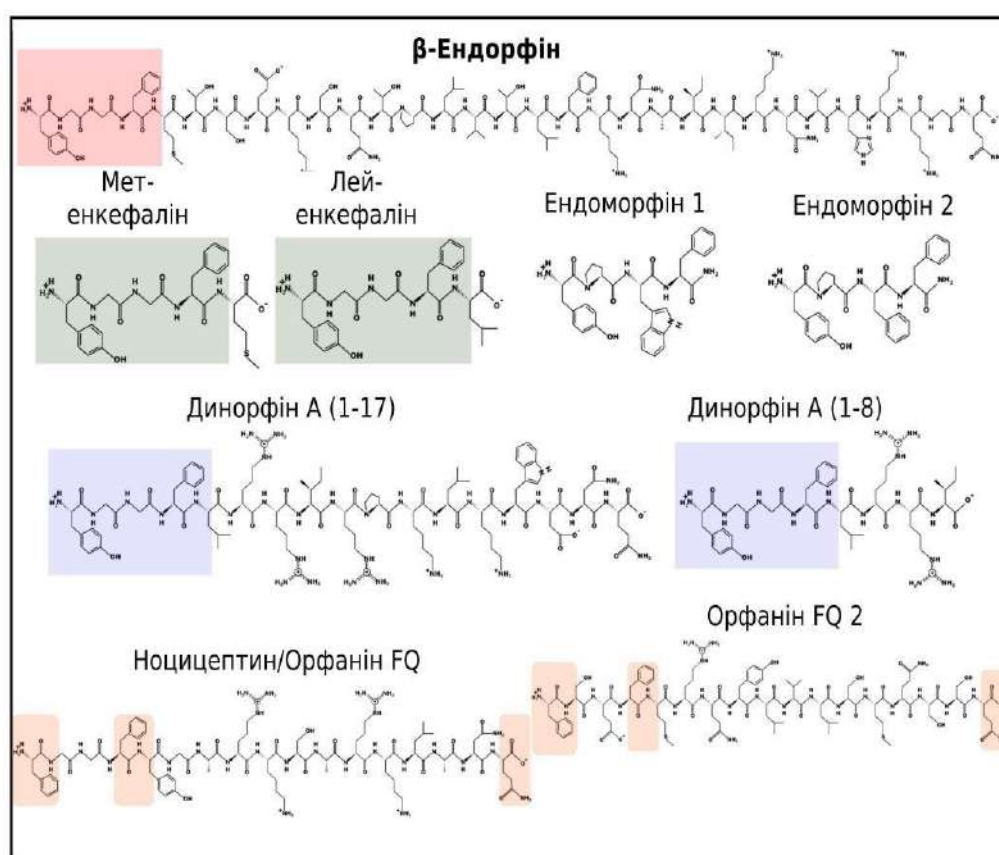


Рис. 6.7. Хімічна структура ендogenous опіоїдних пептидів
 За URL <https://pepdraw.com>

Цікаво, всі природні людські, тваринні і рослинні опіати-опіоїди вміщують однакову ключову тетрапептидну (тетра – чотири) послідовність тирозин – гліцин – гліцин - фенілаланін. Вона складає основу їх ефективності. Різноманітність опіоїдів не вичерпується перерахованими. У зимоспячих тварин знаходять дерморфін, чия продукція активується при впаданні тварини в сплячку. Введення дерморфіну середньазійському їжаку детермінує входження його в сплячку, хоча такий стереотип поведінки йому не притаманний. Протективну дію в період подолання несприятливих

наслідків пологового стресу у новонароджених проявляє казморфін, який є в грудному молоці тварин і людини і здатний всмоктуватися в кишечнику немовляти. Зв'язок між стресом і тягою до солодкого пояснюється наявністю в шоколаді опіоїдного аналогу андаміну.

Структурами, де представлені всі три родини ендогенних опіоїдів, є гіпоталамо-гіпофізарна система, лімбічна система, гіпокамп – тобто основні регулятори стресу, а також компоненти дихального центру і судинних реакцій, клітини дифузної ендокринної системи. Опіоїди та опіати викликають ейфорію, знижують больову чутливість, підвищують працездатність, збільшують можливість виконання тривалої роботи, знижують відчуття тривоги. Ці речовини знижують психогенні реакції людини на подразнення, знижуючи інтенсивність стресогенної емоційної реакції людини.

Якщо опіатергічні системи за соціальних, медичних чи генетичних причин не можуть працювати ефективно, індивід шукає штучні джерела «ендорфінації». Встановлена роль абсолютної чи відносної опіатергічної недостатності в патогенезі алкоголізму, тютюнової залежності, наркоманії. Опіатергічна недостатність, яка спровокована у наркоманів пригніченням власної продукції опіатів чи десенсибілізацією рецепторів, лежить в основі механізму наркотичної залежності і синдрому абстиненції. Наркотики можуть бути класифіковані відповідно фазам стресу. Один може полегшувати входження в стрес, вкорачуючи і роблячи ефективнішою фазу тривоги (нікотин - індуктор синтезу вазопресину). Інші подовжують і посилюють фазу резистентності (кокаїн - потенціює симпатoadреналову реакцію). Ще одні допомагають індивідам в еустресовому виході з реакції (опіати). Дизрегуляція опіатних стрес-лімітуючих систем може призвести до виникнення психічних захворювань. При циклоїдному маніакально-депресивному синдромі спостерігаються циклічні зміни рівня ендорфінів. При шизофренії спостерігається надлишок опіатів в цереброспинальній рідині, крові і гіперактивність дофамінергічних нейронів лімбічних структур. Налоксон (блокатор опіатних рецепторів) може бути ефективним при шизофренії. В той же час є наукові дані про успішне лікування шизофренії опіатами. До речі, щодо адреналінових наркоманів. Начебто адреналін викликає у них стан ейфорії, тому вони стрибають з парашутами, лазять по дахах багатоповерхівок тощо. Якесь маячня! Який кайф від адреналіну? Справа в тому, що після успішного завершення всіх цих випробувань відбувається «ендорфіновий вибух», відчуття ейфорії і їм знову хочеться лазити - скакати - стрибати.

ГАМК (γ-аміномасляна кислота) є універсальним гальмівним медіатором і представлена практично в 60 % всіх синапсів в ЦНС. Вона перетворюється в ГОМК – γ-оксимасляну кислоту – і в такому вигляді здатна гальмувати діяльність багатьох структур мозку, особливо гіпоталамусу. В результаті не відбувається запуск стрес-реакції (навіть при експериментальному штучному

введенні тваринам ГОМК). В більшості випадків виділення ГАМК активується опіатами.

Перекисне окислення ліпідів, яке викликають глюкокортикоїди, є стресом. Є навіть такий термін «оксидативний стрес». Відповідно, ендогенні антиоксиданти – сірковмісні амінокислоти (цистеїн), токоферолі (вітамін Е) тощо – є стрес-лімітуючими агентами.

Простагландини групи Е зменшують вираженість стрес-реакції, оскільки є антагоністами (неспецифічними) для катехоламінових рецепторів. Найцікавіше те, що стимулюється утворення ейкозаноїдів глюкокортикоїдами та катехоламінами, які активують перекисне окислення ліпідів і активацію фосфоліпази А₂, внаслідок чого утворюється універсальний попередник простагландинів арахідонова кислота. Простагландини групи Е зменшують виразкоутворення в ШКТ, гіпертензію, обмежують ліполіз і діурез.

Парасимпатична частина автономної нервової системи, яка починає частково активуватися під час початку стресової реакції, теж може бути віднесена до стрес-лімітуючих систем. Вона певною мірою нівелює ерготропні ефекти симпатки і катехоламінів: знижує тиск, частоту серцевих скорочень, покращує кровопостачання травної системи тощо. Можна активувати її штучно фізичними вправами (помірними!), медитацією, м'язевою релаксацією, дихальними вправами (діафрагмальним диханням). Психологами помічено, що іноді, коли людина говорить неправду і стресує при цьому, вона підсвідомо може покласти собі руку на шию, тим самим механічно стимулюючи головний парасимпатичний нерв – блукаючий.

Діагностика стресових станів. Оскільки головними чинниками стресу є гормони, то логічним є визначення їх концентрацій. Це стосується глюкокортикоїдів та катехоламінів. Їх концентрація при стресі може значно збільшитися. Кількість глюкокортикоїдів в крові при глибокому стресі може збільшитися в 2 рази, адреналіну – в 3 рази, норадреналіну – в 2,5. Для біологічно активних речовин такі зміни дуже суттєві. Найдієвіший метод таких досліджень – імунно-ферментний аналіз.

Використовують також електроміографію (реєстрацію електричної активності м'язів тіла, особливо лобних). При стресі вона підвищується (згадайте скульптуру Роденівського «Мислителя» - явно нервував персонаж). Для діагностики стресових станів широко використовуються психологічні тести (шкала маніфестації Тейлора, Мінесотський мультифакторний особистий тест тощо.)

Лікування і профілактика стресу. Як зазначив Роберт Сапольські «...найкраща профілактика стресу – народитися в заможній родині...». Звісно, соціально-економічний стан оточення відіграє значну роль в розвитку чи запобіганні стресових станів. Але згадаємо ситуацію в нашій Країні. На сьогодні від стресу не спасається ніхто. Тому рекомендують наступне:

- Регулярне раціональне харчування без речовин-збуджувачів ЦНС (кофеїну в каві чи чаї);
 - Зазначені вже методи релаксації – медитацію, дихальну гімнастику, психологічну релаксацію тощо;
 - Помірні фізичні навантаження в аеробному режимі і за відсутності конкуренції (змагання – це теж стрес);
 - Терапевтичне навчання пацієнта про природу стресу, визначення причини стресових станів;
 - В серйозних випадках – психотерапія, гіпноз;
 - Медикаментозні фармакологічні методи – прийом седативних (заспокійливих) засобів.
- Впевнені, що в найближчі роки робота вітчизняних біологічних і медичних наукових закладів буде присвячена проблемі лікування стресових розладів (ПТСР).

Контрольні питання для самоперевірки

1. Що таке стрес у фізіології?
2. Хто вперше описав концепцію загального адаптаційного синдрому?
3. Які фази виділяють у розвитку стресу?
4. Які гормони беруть участь у реалізації реакцій тривоги?
5. Яка роль симпато-адреналової системи у стресі?
6. Які ефекти глюкокортикоїдів при стресі?
7. Що таке стадія резистентності?
8. Які зміни виникають у стадії виснаження?
9. Які наслідки має хронічний стрес для ендокринної системи?
10. Як взаємодіють нервова, ендокринна та імунна системи при стресі?

Ситуаційні задачі

Задача 1

У студента перед іспитом спостерігаються тахікардія, пітливість, тремор. Які гормони викликали ці прояви?

- А. Глюкагон і інсулін
- Б. Адреналін і норадреналін
- В. Тироксин і трийодтиронін
- Г. Кортизол

Задача 2

У тварини після експериментального подразнення гіпоталамуса підвищився рівень АКТГ, а надалі — кортизолу. Це приклад:

- А. Реакції тривоги
- Б. Стадії виснаження
- В. Активації парасимпатичної системи
- Г. Гіпотиреозу

Задача 3

У пацієнта з тривалим хронічним стресом відзначено зниження маси тіла, імунодефіцит, підвищену втомлюваність. Яка стадія загального адаптаційного синдрому найбільш імовірна?

- А. Стадія тривоги
- Б. Стадія резистентності
- В. Стадія виснаження
- Г. Адаптація

Задача 4

У групи студентів перед іспитом визначали рівень гормонів: адреналіну, кортизолу, пролактину. Було виявлено підвищення перших двох і відсутність змін пролактину. Який висновок можна зробити?

- А. У стресі беруть участь лише гормони аденогіпофіза
- Б. Стрес реалізується через катехоламіни та глюкокортикоїди
- В. Пролактин є головним гормоном стресу
- Г. Гіпофіз не бере участі у стресових реакціях

Задача 5

У щурів після тривалого іммобілізаційного стресу було виявлено збільшення маси наднирників і підвищення секреції кортикостероїдів. Який гормон гіпофіза стимулює цей процес?

- А. ТТГ
- Б. АКТГ
- В. Пролактин
- Г. СТГ

Задача 6

У щура після тривалого стресового впливу виявлено атрофію гіпокампа і зниження здатності до навчання. Який гормональний механізм найбільш імовірний?

- А. Хронічна гіперсекреція кортизолу під дією АКТГ
- Б. Дефіцит мелатоніну
- В. Гіперсекреція пролактину
- Г. Підвищення рівня інсуліну

Лабораторне заняття 1

Визначення рівня цукру в крові у людини без і з харчовим навантаженням.

Мета роботи:

Ознайомитися з методикою проведення глюкозо-толерантного тесту (ГТТ), з його діагностичним значенням у нормі та при патології. Навчитися аналізувати готові дані рівня глюкози у крові та робити висновки щодо стану вуглеводного обміну.

Прилади та матеріали:

Таблиця з рівнями глюкози.

Зошит, ручка, лінійка.

Графічні матеріали (схема регуляції рівня глюкози інсуліном і глюкагоном).

Посібник з ендокринології (розділ «Підшлункова залоза. Регуляція вуглеводного обміну»).

Теоретичні відомості:

Глюкоза — основне джерело енергії для клітин організму. Її рівень у крові підтримується в межах 3,3–5,5 ммоль/л натще. Після вживання їжі концентрація глюкози підвищується, що стимулює β -клітини підшлункової залози до секреції інсуліну. Інсулін сприяє надходженню глюкози в тканини, особливо м'язову та жирову, а також синтезу глікогену в печінці. Антагоністом інсуліну є глюкагон, який підвищує рівень глюкози в крові шляхом активації глікогенолізу та глюконеогенезу.

Для діагностики цукрового діабету та предіабетичних станів застосовується глюкозо-толерантний тест (ГТТ): після визначення рівня глюкози натще пацієнт випиває 75 г глюкози, розчиненої у воді, і протягом 2 годин проводять повторні вимірювання. У нормі вже через 2 години рівень глюкози знижується до вихідного. При предіабеті — зниження уповільнене, а при діабеті рівень залишається значно підвищеним (табл.1).

Таблиця 1.

Рівень глюкози у крові (ммоль/л) у нормі та при патології

Час, хв	Норма	Порушена толерантність	Цукровий діабет
0 (натще)	4,9	5,6	7,2
30	7,2	8,6	11,0
60	7,8	9,2	13,8
90	6,7	8,8	13,2
120	6,0	8,5	12,1

Хід роботи:

1. Ознайомтеся з теоретичною частиною та таблицею даних.
2. У зошиті накресліть координатну площину: по осі Х — час (0, 30, 60, 90, 120 хв), по осі Y — рівень глюкози (ммоль/л).
3. За даними таблиці побудуйте три криві: «Норма», «Порушена толерантність», «Цукровий діабет».
4. Проаналізуйте форму кривих:
швидкість і висота підйому глюкози після навантаження,
час повернення до вихідного рівня,
рівень глюкози через 120 хв.
5. Зробіть висновки: у якому випадку спостерігається норма, які дані відповідають предіабету, а які — діабету.
6. Запишіть короткий узагальнюючий висновок (3–4 речення).

Рекомендації щодо оформлення:

У зошиті повинні бути:

1. Графік динаміки рівня глюкози (3 криві).
2. Письмовий аналіз відмінностей між кривими.
3. Висновок про значення ГТТ у клінічній практиці.

Запитання для самоперевірки:

1. Який нормальний рівень глюкози у крові натще?
2. Які критерії діагностики цукрового діабету за результатами ГТТ?
3. Чим відрізняється динаміка глюкози при нормі, предіабеті та діабеті?
4. Чому після прийому глюкози рівень глюкози у крові підвищується, а потім знижується?

5. Яку роль відіграють інсулін і глюкагон у регуляції рівня глюкози?

Лабораторне заняття 2

Вивчення анатомії ендокринної системи щура та порівняння з людиною.

Мета роботи

Вивчити топографію та морфологічні особливості ендокринних органів щура, порівняти їх з відповідними структурами людини, сформувати практичні навички опису та порівняльного аналізу.

Теоретичні відомості

Ендокринна система забезпечує регуляцію життєдіяльності через гормони. У щура та людини основні залози подібні, однак мають відмінності у розмірах, формі та топографії.

- Гіпофіз у щура — відносно більший щодо маси мозку, ніж у людини.
- Щитоподібна залоза у щура — дві частки без перешийка, тоді як у людини — дві частки з перешийком.
- Наднирники у самок щура більші відносно маси тіла, ніж у самців (статева диморфія).
- Підшлункова залоза у щура має розсіяні островці Лангерганса.
- Статеві залози різняться за віковими та статевими особливостями.

Матеріали та обладнання

- Препаровані зразки щура (або віртуальні моделі).
- Атласи анатомії людини та тварин.
- Мікропрепарати (гістологічні зрізи).
- Віртуальний 3D-анатомічний клас.

Хід роботи

1. Ознайомитися з анатомією ендокринних органів щура.
2. Знайти відповідні структури на моделях/препаратах людини.
3. Виконати порівняльний опис у таблиці.
4. Проаналізувати виявлені подібності та відмінності.
5. Зробити висновки щодо еволюційних та функціональних особливостей.

Завдання 1. Спираючись на власні знання та надану інформацію, заповніть таблицю 2.

Таблиця 2.

Анатомічні характеристики ендокринних органів щура

Орган	Локалізація	Особливості будови у щура	Функціональне значення
Гіпофіз			
Щитоподібна залоза			
Наднирники			
Підшлункова залоза (острівці)			
Статеві залози			

Завдання 2. Спираючись на власні знання та надану інформацію, заповніть таблицю 3.

Таблиця 3.

Порівняння анатомії ендокринних органів щура і людини

Орган	Щур: локалізація та будова	Людина: локалізація та будова	Основні відмінності
Гіпофіз			
Щитоподібна залоза			
Наднирники			
Підшлункова залоза			
Статеві залози			

Завдання 3. Спираючись на власні знання та надану інформацію, заповніть таблицю 4.

Таблиця 4.

Практичний аналіз (студент виконує під час заняття)

Завдання	Виконання (короткий опис / малюнок / схема)
Накреслити схему розташування щитоподібної залози у щура	
Позначити відмінності у будові наднирників щура і людини	
Зробити ескіз гіпофіза та підписати долі	
Пояснити, чому підшлункова залоза є залозою змішаної секреції	

Завдання	Виконання (короткий опис / малюнок / схема)
Написати 2–3 висновки щодо еволюційного значення подібності/відмінностей	

Лабораторне заняття 3

Визначення тиреотропних і тиреоїдних гормонів у крові людини.

Мета

Зрозуміти механізм регуляції гіпоталамо–гіпофізарно–тиреоїдної системи. Навчитися інтерпретувати лабораторні дані рівнів ТТГ, Т3 і Т4 у клінічних прикладах.

Теоретичні відомості

- **ТТГ (тиреотропний гормон):** виділяється аденогіпофізом, стимулює щитоподібну залозу.
- **Т4 (тироксин):** основний гормон щитоподібної залози, попередник Т3.
- **Т3 (трийодтиронін):** активніший гормон, регулює обмін речовин.
- **Негативний зворотний зв'язок:** $\uparrow T4/T3 \rightarrow \downarrow TTH$; $\downarrow T4/T3 \rightarrow \uparrow TTH$.
- **Порушення:** первинний і вторинний гіпотиреоз, тиреотоксикоз.

Віртуальні карти пацієнтів

Пацієнт А (жінка, 46 р.)

- ТТГ: $\uparrow 9,8$ мМО/л (норма 0,4–4,0)
- Т4: $\downarrow 7,5$ пмоль/л (норма 12–22)
- Симптоми: втома, суха шкіра, набряки, збільшення ваги.

Пацієнт В (чоловік, 28 р.)

- ТТГ: $\downarrow 0,05$ мМО/л
- Т4: $\uparrow 28$ пмоль/л
- Симптоми: схуднення, тахікардія, підвищене потовиділення, дратівливість.

Пацієнт С (жінка, 62 р.)

- ТТГ: $\downarrow 0,2$ мМО/л
- Т4: $\downarrow 7,0$ пмоль/л
- Симптоми: сонливість, зниження температури тіла, випадіння волосся.

Пацієнт D (контрольна група)

- ТТГ: 1,8 мМО/л
- Т4: 15 пмоль/л
- Симптоми: відсутні.

Завдання

1. Визначте для кожного пацієнта **тип порушення** (норма, первинний гіпотиреоз, вторинний гіпотиреоз, гіпертиреоз).
2. Побудуйте **схему «Гіпофіз → Щитоподібна залоза»**, позначте, де відбувся збій.
3. Складіть **таблицю результатів**:

Пацієнт	ТТГ	Т4	Діагноз	Ланка, де збій	Ймовірні симптоми
A					
B					
C					
D					

4. Побудуйте **графік «ТТГ ↔ Т4»** для пацієнтів (відобразіть інверсну залежність).
5. Дайте короткий висновок (5–6 речень): «Яке клінічне значення має визначення рівнів тиреоїдних гормонів?»

Лабораторне заняття 4

Вплив АКТГ на кількість еозинофілів у крові (моделювання)

Мета

Дослідити, як АКТГ впливає на секрецію кортикостероїдів і через них — на імунну систему (кількість еозинофілів у крові).

Теоретичні відомості (коротко)

- АКТГ (адренокортикотропний гормон) → стимуляція кори наднирників → ↑ кортизол.
- Кортизол → зменшує кількість еозинофілів у периферичній крові.
- Цей механізм лежить в основі **тесту Торна** (оцінка функції наднирників).

Віртуальні карти експериментів

Дані для здорового щура (модель):

- До введення АКТГ: еозинофіли = 5%
- Через 2 години: 3%
- Через 4 години: 2%

Дані для людини (клінічний приклад):

- Пацієнт 1 (здоровий): еозинофіли 4% → 2% через 4 год
- Пацієнт 2 (недостатність наднирників): еозинофіли 4% → 4% (без змін)

Завдання

1. Занесіть дані у таблицю:

Дослідний об'єкт	Час (0 год)	Час (2 год)	Час (4 год)	Інтерпретація
Щур (здоровий)				
Людина (здорова)				
Людина (патологія)				

2. Побудуйте графік «Час → кількість еозинофілів» для 3 випадків.
3. Складіть **схему регуляції**: Гіпоталамус → АКТГ (гіпофіз) → кора наднирників → кортизол → ↓ еозинофіли
4. Дайте короткий висновок (5–6 речень): *Яке значення має тест з АКТГ для діагностики?*
5. Додатково: придумайте ще один **біомаркер**, який можна було б виміряти для підтвердження функції наднирників (наприклад, глюкоза, артеріальний тиск, рівень калію).

ТЕРМІНОЛОГІЧНИЙ СЛОВНИК

Аденогіпофіз (передня частка гіпофіза) — частина гіпофіза ектодермального походження, що продукує тропні гормони (АКТГ, ТТГ, ФСТ, ЛГ, СТГ, пролактин). Його діяльність регулюється гіпоталамічними ліберинами та статинами через портальну систему.

Аденілатциклаза (АС) — мембранний фермент, що перетворює АТФ на цАМФ у відповідь на активацію рецепторів, зчеплених із G-білками → запуск внутрішньоклітинних каскадів фосфорилування.

Адреналін (епінефрин) — катехоламін мозкової речовини наднирників; у печінці й м'язах стимулює глікогеноліз, у жировій тканині — ліполіз; ключовий гормон стрес-відповіді.

Адренокортикотропний гормон (АКТГ) — тропний гормон аденогіпофіза, що стимулює кору наднирників (головним чином секрецію кортизолу). Регулюється кортиколібериною гіпоталамуса. Надлишок → синдром Кушинга, дефіцит → наднирникова недостатність.

Акромегалія — гіперсекреція СТГ у дорослих після закриття зон росту; збільшення кистей, стоп, нижньої щелепи, потовщення шкіри, метаболічні порушення (інсулінорезистентність).

Алостаз / алостатичне навантаження — механізм підтримання стабільності через адаптивні зміни нейроендокринних систем; накопичення «вартості» хронічного стресу.

Амінопохідні гормони — гормони, синтезовані з амінокислот (тироzinу, триптофану). Включають тиреоїдні гормони, катехоламіни, мелатонін.

Андрогени — стероїдні гормони чоловічих статевих залоз (тестостерон, дигідротестостерон), а також наднирників. Забезпечують розвиток вторинних статевих ознак, анаболізм м'язів, сперматогенез.

Ангіотензин I — неактивний попередник ангіотензину II, утворюється з ангіотензиногену I під дією реніну. Самостійного вираженого ефекту не має, але є ключовим у регуляції ренін-ангіотензинової системи.

Ангіотензин II — активний пептид, один із найпотужніших вазоконстрикторів, стимулює секрецію альдостерону, вазопресину, відчуття спраги. Важливий регулятор артеріального тиску.

Антидіуретичний гормон (АДГ, вазопресин) — гормон задньої частки гіпофіза; основні ефекти: підвищення реабсорбції води в нирках (через аквапорини-2) та вазоконстрикція. Надлишок → синдром неадекватної секреції

АДГ (гіпонатріємія), дефіцит → нецукровий діабет.

Апоптоз — програмована клітинна смерть, контрольований процес елімінації клітин. Регулюється гормонами, цитокінами, факторами росту. Порушення → онкопатологія, аутоімунні хвороби.

АПУД-система (APUD) — дифузна ендокринна система клітин, що продукують біогенні аміни та пептидні гормони (серотонін, гастрин, соматостатин тощо). Важлива для регуляції травлення, обміну, імунної відповіді.

Біологічно активні речовини (БАР) — широкий клас регуляторних молекул (гормони, нейромедіатори, простагландини, цитокіни), які координують міжклітинну взаємодію.

Гігантизм — патологічний стан, викликаний надлишком СТГ у дитячому віці (до закриття зон росту). Виявляється надмірним подовженням трубчастих кісток.

Гіпофізарний нанізм (карликовість) — дефіцит СТГ у дитинстві; пропорційно низький зріст, затримка статевого розвитку при збереженому інтелекті.

Гіпоглікемія — стан зі зниженням рівня глюкози в крові (<3,5 ммоль/л). Симптоми: тремор, пітливість, слабкість, судом, втрата свідомості.

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь (ГГН-вісь, НРА-axis) — інтегрована система регуляції стрес-відповіді: кортиколіберин (гіпоталамус) → АКТГ (гіпофіз) → кортизол (наднирники).

Гонадотропіни — гормони аденогіпофіза (ФСГ, ЛГ), що регулюють діяльність гонад, овуляцію, сперматогенез і стероїдогенез.

Глюкагон — гормон α -клітин підшлункової залози, активує глікогеноліз і гліюконеогенез, підвищуючи глікемію.

Глюкокортикоїди — стероїдні гормони кори наднирників (кортизол, кортикостерон). Регулюють метаболізм білків, жирів, вуглеводів; мають потужний протизапальний і імуномодулюючий ефект.

Дегідроепіандростерон (ДГЕА) — стероїдний гормон кори наднирників; попередник тестостерону й естрогенів. Має слабкі андрогенні властивості, бере участь у регуляції статевого дозрівання та старіння.

Дисфункція наднирників — порушення секреції гормонів кори чи мозкової речовини наднирників. При гіпофункції — хвороба Аддісона, при гіперфункції — синдром Кушинга, феохромоцитома.

Дофамін — біогенний амін, нейромедіатор і гормон. У гіпоталамусі гальмує

секрецію пролактину. У мозку — регуляція рухової активності, мотивації, емоцій.

Ендорфіни — пептидні гормони-нейромедіатори, синтезовані в ЦНС і гіпофізі; знижують біль, викликають ейфорію, беруть участь у механізмах стрес-адаптації.

Естрогени — стероїдні гормони яєчників (естрадіол, естрон, естріол), що регулюють розвиток жіночої репродуктивної системи, формування вторинних статевих ознак, менструальний цикл, підтримку кісткової тканини.

Жирні кислоти, неестерифіковані — циркулюючі в крові продукти ліполізу, які використовуються як енергетичний субстрат. Підвищуються при стресі, ожирінні, інсулінорезистентності.

Зоб ендемічний — збільшення щитоподібної залози внаслідок дефіциту йоду в регіоні. Супроводжується гіпотиреозом, кретинізмом у дітей, когнітивними порушеннями.

Інсулін — гормон β -клітин підшлункової залози. Стимулює утворення глікогену, ліпогенез і синтез білка, знижує глікемію. Дефіцит або резистентність до інсуліну призводять до цукрового діабету.

Інсуліноподібні фактори росту (IGF, соматомедини A, B, C) — пептиди, синтезовані переважно в печінці під дією СТГ. Забезпечують проліферацію клітин, ріст тканин, анаболічний ефект.

Катехоламіни — біогенні аміни (адреналін, норадреналін, дофамін), синтезовані в мозковій речовині наднирників і нервових закінченнях. Регулятори стрес-реакцій: підвищують тиск, глікемію, активують серцеву діяльність.

Кальцій-залежні процеси — фізіологічні реакції, що реалізуються за участі Ca^{2+} як вторинного месенджера. Включають секрецію гормонів, скорочення м'язів, активацію протеїназ, зсідання крові тощо.

Кальцитонін — гормон С-клітин щитоподібної залози; знижує рівень кальцію в крові стимулюючи його відкладення в кістках і зменшуючи резорбцію.

Кальцитріол (1,25-дигідроксихолекальциферол, активна форма вітаміну D3) — стероїдний гормон, синтезується в шкірі, активується в нирках. Підвищує всмоктування кальцію й фосфату в кишечнику, впливає на ремоделювання кісткової тканини.

Катаболізм — сукупність реакцій розпаду органічних речовин із вивільненням енергії. Регулюється катехоламінами, глюкагоном, кортизолом та інш.

Кетогенез — процес утворення кетонових тіл (ацетоацетат, β -гідроксибутират, ацетон) у печінці з жирних кислот. Активується при голодуванні,

інсулінодефіциті (діабетичний кетоацидоз).

Клітини-мішені — клітини, що мають специфічні рецептори до певного гормону і реагують на його дію.

Клітинні сигнальні каскади — послідовні внутрішньоклітинні реакції (через цАМФ, IP₃, кальцій тощо), які реалізують ефекти гормонів.

Кора наднирників — зовнішня частина наднирників; має три зони: клубочкову (альдостерон), пучкову (глюкокортикоїди), сітчасту (андрогени).

Кортизол — головний глюкокортикоїд людини. Забезпечує адаптацію до стресу, стимулює глюконеогенез, має протизапальні властивості. Надлишок → синдром Кушинга, дефіцит → хвороба Аддісона.

Кретинізм — тяжкий вроджений гіпотиреоз у дітей, що розвивається через дефіцит тиреоїдних гормонів. Характеризується низьким зростом, затримкою психічного розвитку, глухонімотою.

Кровообіг портальний гіпоталамо-гіпофізарний — система судин, що з'єднує гіпоталамус і аденогіпофіз; через нього ліберини й статини досягають клітин гіпофіза, регулюючи секрецію тропних гормонів.

Лептин — гормон жирової тканини (адипоцитів), який сигналізує до гіпоталамуса про насичення. Знижує апетит, посилює енергетичні витрати, впливає на репродуктивну функцію. При ожирінні часто спостерігається лептинорезистентність.

Лютеїнізуючий гормон (ЛГ) — тропний гормон аденогіпофіза. У жінок стимулює овуляцію й утворення жовтого тіла, у чоловіків — продукцію тестостерону клітинами Лейдіга. Патологія: гіпогонадізм, безпліддя.

Мелатонін — гормон епіфіза; регулює циркадні ритми, сон, статеве дозрівання, антиоксидантний захист. Знижена секреція пов'язана з безсонням, метаболічним синдромом.

Мінералокортикоїди — стероїдні гормони клубочкової зони кори наднирників (альдостерон). Регулюють баланс натрію, калію, води. Надлишок → синдром Конна (гіпертонія, гіпокаліємія), дефіцит → гіпоальдостеронізм.

Мікседема — тяжкий гіпотиреоз у дорослих. Характеризується набряками шкіри та підшкірної клітковини, гіпотермією, брадикардією, психічним загальмуванням.

Нецукровий діабет — патологія, зумовлена дефіцитом або нечутливістю до АДГ. Основні прояви: поліурія, полідипсія, гіпернатріємія. Розрізняють

центрального (дефіцит секреції АДГ) та нефрогенний (відсутність відповіді нирок).

Норадреналін (норепінефрин) — катехоламін, нейромедіатор симпатичних нервів та гормон мозкової речовини наднирників. Сильний вазоконстриктор, підвищує артеріальний тиск, підтримує тонус судин.

Ожиріння — хронічне захворювання, що характеризується надмірним відкладенням жирової тканини. Супроводжується інсулінорезистентністю, гіперлептинемією, дисліпідемією, підвищеним ризиком атеросклерозу й цукрового діабету II типу.

Окситоцин — гормон задньої частки гіпофіза. Викликає скорочення матки під час пологів і міоепітеліальних клітин молочної залози при лактації. Має також поведінкові ефекти: формування соціальних зв'язків, зниження тривожності.

Остеобласти — клітини кісткової тканини, що відповідають за синтез матриксу й мінералізацію. Активність стимулюється паратгормоном (у малих дозах), кальцитріолом, естрогенами.

Остеокласти — багатоядерні клітини, що руйнують кісткову тканину (резорбція). Активуються під впливом паратгормону та цитокінів. Надмірна активність → остеопороз.

Остеопороз — системне захворювання скелета, що характеризується зниженням кісткової маси та порушенням мікроархітекτονіки кістки. Часто пов'язаний із дефіцитом естрогенів, дефіцитом кальцитріолу, гіперкортицизмом.

Оваріальний цикл — циклічні зміни у функції яєчників під дією ФСГ і ЛГ, що призводять до дозрівання фолікула, овуляції та формування жовтого тіла.

Паратгормон (ПТГ) — гормон прищитоподібних залоз. Підвищує рівень кальцію в крові за рахунок активації остеокластів, підвищення реабсорбції кальцію в нирках і стимуляції утворення кальцитріолу. Надлишок → гіперпаратиреоз (кісткові ураження, нефролітіаз), дефіцит → гіпаратиреоз (тетанія, судоми).

Пролактин — гормон аденогіпофіза. Стимулює лактацію, проліферацію молочних залоз, впливає на репродуктивну функцію через інгібіцію гонадотропінів. Гіперпролактинемія → галакторея, аменорея, безпліддя. Дефіцит → порушення лактації після пологів.

Простагландини — група біологічно активних ліпідних медіаторів (ейкозаноїди), що синтезуються з арахідонової кислоти. Регулюють запалення, тонус судин, скоротливість матки, агрегацію тромбоцитів. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) інгібують їх утворення.

Рилізінг-фактори – гормони гіпоталамуса, які контролюють аденогіпофіз.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) — гормональна система, що регулює артеріальний тиск і водно-сольовий баланс. Ренін (нирки) перетворює ангіотензиноген I у ангіотензин I, який є стимулятором утворення ангіотензину II. Останній стимулює секрецію альдостерону та вазоконстрикцію.

Секреція гормонів — процес вивільнення гормонів із клітин ендокринних залоз у кров. Регулюється нейрогуморальними механізмами, зворотним зв'язком і ритмічністю (циркадні, ультрадіанні ритми).

Секретин – перший відкритий гормон (1902), стимулює екзосекрецію підшлункової залози.

Серотонін (5-гідрокситриптамін) — біогенний амін, медіатор ЦНС і гормон ентерохромафінних клітин кишечника. Регулює настрій, сон, апетит, перистальтику. Дефіцит пов'язують із депресією, надлишок — із карциноїдним синдромом.

Симпато-адrenalова система – комплекс симпатичної НС і наднирників, що забезпечує гостру стресову реакцію.

Синдром Кушинга — клінічний стан гіперкортицизму. Причини: аденома гіпофіза (хвороба Кушинга), пухлини наднирників або ектопічна продукція АКТГ. Симптоми: центральне ожиріння, «місяцеподібне» обличчя, гіпертонія, остеопороз, психічні розлади.

Синдром Шихана — післяпологовий гіпопітуїтаризм внаслідок ішемічного некрозу гіпофіза через масивну крововтрату. Прояви: аменорея, агалактія, гіпотиреоз, гіпокортицизм.

Соматостатин — гальмівний гормон гіпоталамуса та δ-клітин підшлункової залози. Пригнічує секрецію СТГ, ТТГ, інсуліну, глюкагону, гастроінтестинальних гормонів. Використовується у терапії акромегалії, карциноїдних пухлин.

Соматотропний гормон (СТГ, гормон росту) — гормон аденогіпофіза. Стимулює ріст кісток, м'язів, синтез білка, ліполіз; підвищує рівень глюкози. Діє через соматомедіни (ІФР-I, ІФР-II). Патологія: дефіцит → гіпофізарний нанізм, надлишок у дитинстві → гігантизм, у дорослих → акромегалія.

Статини (гіпоталамуса) — група пептидних і амінокислотних гормонів, що гальмують секрецію гормонів аденогіпофіза (наприклад, соматостатин, пролактостатин = дофамін).

Стрес — комплексна реакція організму на надмірні впливи, що включає активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, симпато-адrenalової

системи й зміни обміну речовин. Хронічний стрес призводить до алоstaticного перевантаження та патологій (гіпертонія, депресія, імунодефіцит).

Тестостерон — головний андроген, синтезується у клітинах Лейдіга яєчок та у корі наднирників. Забезпечує розвиток чоловічих статевих ознак, сперматогенез, анаболічні процеси. Дефіцит → гіпогонадізм (імпотенція, безпліддя, остеопороз), надлишок → передчасне статеве дозрівання.

Тиреоглобулін — глікопротеїн, що синтезується у фолікулярних клітинах щитоподібної залози; матриця для синтезу Т3 і Т4. Використовується як пухлинний маркер при карциномі щитоподібної залози.

Трийодтиронін (Т3) — активний гормон щитоподібної залози, утворюється частково в самій залозі, частково з тироксину (Т4) у тканинах. Підвищує основний обмін, термогенез, розвиток нервової системи. Гіпертиреоз → тиреотоксикоз, гіпотиреоз → мікседема, кретинізм у дітей.

Тропні гормони – гормони аденогіпофіза, що регулюють периферичні залози.

Тироксин (Т4) — основна форма тиреоїдних гормонів у крові, має пролонговану дію. Використовується для діагностики й лікування гіпотиреозу.

Тиреотропний гормон (ТТГ) — глікопротеїновий гормон аденогіпофіза, стимулює синтез і секрецію Т3 і Т4. Надлишок → гіпертиреоз (хвороба фон Базедова-Грейвса), дефіцит → вторинний гіпотиреоз.

Тиреотоксикоз — клінічний синдром надлишку тиреоїдних гормонів. Симптоми: тахікардія, схуднення, пітливість, екзофтальм, тремор. Часті причини: хвороба фон Базедова-Грейвса, токсичний зоб.

Фаза тривоги – початкова стадія стресу.

Фаза резистентності – етап адаптації організму до стресу.

Фаза виснаження – завершальний етап стресу з вичерпанням ресурсів.

Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) – стимулює розвиток фолікулів і сперматогенез.

Хвороба Аддісона (хронічна наднирникова недостатність) — зниження секреції кортизолу та альдостерону. Симптоми: слабкість, схуднення, гіпотонія, гіперпігментація. Причини: аутоімунні ураження, туберкульоз.

Хвороба фон Базедова-Грейвса (дифузний токсичний зоб) — аутоімунне захворювання із гіперпродукцією тиреоїдних гормонів. Характерні ознаки: збільшення щитоподібної залози, екзофтальм, тахікардія, схуднення, нервозність.

Хвороба Іценка–Кушинга — гіперпродукція АКТГ аденомою гіпофіза → вторинний гіперкортицизм. Симптоми: ожиріння, місяцеподібне обличчя, остеопороз, гіпертонія.

ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини) — гормон плаценти, маркер вагітності.

Холекальциферол (вітамін D3) — попередник кальцитріолу. Синтезується у шкірі під дією ультрафіолету. Регулює кальцієво-фосфорний обмін, формування кісткової тканини. Дефіцит → рахіт у дітей, остеомалія у дорослих.

Холецистокінін-панкреозимін (ХЦК) — гормон тонкої кишки, що стимулює скорочення жовчного міхура і секрецію ферментів підшлункової.

Циркадні ритми — добові коливання секреції гормонів і фізіологічних процесів, зумовлені роботою супрахізматичного ядра гіпоталамуса. Приклади: максимальна секреція кортизолу вранці, вазопресину — вночі.

Цитокіни — регулятори імунної системи, що впливають також на ендокринну та нервову системи.

Цукровий діабет 1 типу — автоімунна деструкція β-клітин підшлункової залози → абсолютний дефіцит інсуліну. Симптоми: поліурія, полідипсія, схуднення, кетоацидоз. Лікування — інсулінотерапія.

Цукровий діабет 2 типу — інсулінорезистентність тканин із відносним дефіцитом інсуліну. Прояви: гіперглікемія, ожиріння, метаболічний синдром, хронічні ускладнення (нефропатія, ретинопатія, нейропатія).

Шишкоподібна залоза (епіфіз) — нейроендокринний орган, що продукує мелатонін і ряд пептидних гормонів. Регулює біологічні ритми, адаптацію до світлових циклів.

Щитоподібна залоза — ендокринний орган, що продукує тироксин (T4), трийодтиронін (T3) і кальцитонін. Регулює обмін речовин, ріст і розвиток. Патології: зоб, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, рак щитоподібної залози.

Юкстакринна дія — тип сигналізації, що здійснюється при безпосередньому контакті клітин.

Яєчники — жіночі статеві залози. Синтезують естрогени, прогестерон і невелику кількість андрогенів. Забезпечують менструальний цикл, овуляцію, розвиток жіночих статевих ознак. Патологія: полікістоз, безпліддя, пухлини.

Яєчка — чоловічі статеві залози. Продукують тестостерон і сперматозоїди. Дисфункція → гіпогонадізм, безпліддя, порушення вторинних статевих ознак.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основна:

1. Боднар, П.М., Михальчишин, Г.П., Комісаренко, Ю.І. та ін. (2017) Ендокринологія : підручник / за ред. П. М. Боднара. 4-те вид., переробл. і доп. Нова Книга, Вінниця. 456 с.
 2. Жуков, В.І. (2018) Фізіологія ендокринної системи : навч. посіб. ХНМУ, Харків. 412 с.
 3. Кумар, В., Аббас, А.К., Астер, Дж.К., Дейруп, А.Т., Дас, А. (2023) Патологія за Роббінсом і Кумаром : підручник. 11-те вид. ВСВ «Медицина», Київ. 1072 с.
 4. Макаруч, М.Ю., Куценко, Т.В. (2011) Фізіологія центральної нервової системи : підручник. Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», Київ. 335 с.
 5. Хворостінка, В.М., Лісовий, В.М., Моїсеєнко, Т.А., Журавльова, Л.В. (2009) Клінічна ендокринологія : підручник / за ред. В.М. Хворостінки. Медицина, Київ. 424 с.
 6. Ganong, W.F. (2019) Review of Medical Physiology. 26th ed. McGraw-Hill, New York. 768 p.
 7. Hall, J.E. (2021) Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier, Philadelphia. 1152 p.
 8. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J. (2021) Principles of Neural Science. 6th ed. McGraw-Hill, New York. 1760 p.
 9. Melmed, S., Auchus, R.J., Goldfine, A.B., Koenig, R.J., Rosen, C.J. (2020) Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Elsevier, Philadelphia. 2040 p.
 10. Norman, A.W., Litwack, G. (2013) Hormones. 3rd ed. Academic Press, New York. 752 p.
 11. Selye, H. (1956) The Stress of Life. McGraw-Hill, New York. 324 p.
 12. Squire, L.R., Berg, D., Bloom, F.E., du Lac, S., Ghosh, A., Spitzer, N.C. (2018) Fundamental Neuroscience. 5th ed. Academic Press, London. 1440 p.
 13. Wass, J.A.H., Stewart, P.M., Amiel, S.A., Davies, M.J. (2022) Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. 3rd ed. Oxford University Press, Oxford. 2000 p.
- Додаткова:
14. Губський, Ю.І. (2000) Біологічна хімія : підручник. Укрмедкнига, Київ–Тернопіль. 508 с.
 15. Мороз, О.Ф., Лященко, Т.П., Весельський, С.П. (2020) Вікові особливості впливу бомбезину на жовчосекреторну функцію печінки. Фізіологічний журнал. 66 (5). С. 46–54. <https://doi.org/10.15407/fz66.05.046>
 16. Остапченко, Л.І., Компанець, І.В., Скопенко, О.В. та ін. (2026) Біоорганічна хімія : практикум. ВПЦ «Київський університет», Київ. 298 с.
 17. Павліна, В., Росс, М.Г. (2020) Гістологія : підручник і атлас. З основами клітинної та молекулярної біології : у 2 т. / пер. з англ. 8-ме вид. ВСВ «Медицина», Київ. Т. 2. 600 с.

18. Сапольські, Р. (2018) Біологія поведінки / пер. з англ. Наш Формат, Київ. 768 с.
19. Сапольські, Р. (2020) Чому зебри не страждають на виразку / пер. з англ. Наш Формат, Київ. 400 с.
20. Alberts, B., Hopkin, K., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2019) *Essential Cell Biology*. 5th ed. W. W. Norton, New York. 864 p.
21. Amaral, F.G., Cipolla-Neto, J. (2018) A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch. Endocrinol. Metab.* 62(4), 472–479. DOI: 10.20945/2359-39970000000066.
22. Barbonetti, A. (2024) Hormones and sexuality. *Int. J. Impot. Res.* 36, 303–304.
23. Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L. (2019) *Biochemistry*. 9th ed. W. H. Freeman, New York. 1248 p.
24. Carter, C.S., Porges, S.W. (2013) The biochemistry of love: an oxytocin hypothesis. *EMBO Rep.* 14(1), 12–16. DOI: 10.1038/embor.2012.191.
25. Chen, B., Dodge, M.E., Tang, W. et al. (2024) Glymphatic system and neurological disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 25, 104–121. DOI: 10.1038/s41583-023-00777-w.
26. Choleris, E., Pfaff, D.W., Kavaliers, M. (2013) *Oxytocin, Vasopressin and Related Peptides in the Regulation of Behavior*. Cambridge University Press, Cambridge. 446 p.
27. Donaldson, Z.R., Young, L.J. (2008) Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science.* 322(5903), 900–904. DOI: 10.1126/science.1158668.
28. Donato, J., Wasinski, F., Furigo, I.C., Metzger, M., Frazão, R. (2024) New findings on brain actions of growth hormone and potential clinical implications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 25(3), 541–553. DOI: 10.1007/s11154-023-09861-x.
29. Froemke, R.C., Young, L.J. (2021) Oxytocin, neural plasticity, and social behavior. *Annu. Rev. Neurosci.* 44, 359–381. DOI: 10.1146/annurev-neuro-102320-102847.
30. Grossman, A.B. (2020) *Clinical Endocrinology*. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Oxford. 448 p.
31. Leng, G., Ludwig, M. (2016) Intranasal oxytocin: myths and delusions. *Biol. Psychiatry.* 79(3), 243–250. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.05.003.
32. Melmed, S. (2017) *The Pituitary*. 4th ed. Academic Press, London. 936 p.
33. McEwen, B.S. (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87(3), 873–904. DOI: 10.1152/physrev.00041.2006.
34. McEwen, B.S. (2008) Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur. J. Pharmacol.* 583(2–3), 174–185. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.071.

35. Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., Heinrichs, M. (2011) Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat. Rev. Neurosci.* 12(9), 524–538. DOI: 10.1038/nrn3044.
36. Petersen, N., Kilpatrick, L.A., Bhatt, R.R. et al. (2024) Sex hormones modulate brain morphology and function. *Neuropsychopharmacology.* 49, 772–773. DOI: 10.1038/s41386-023-01769-9.
37. Reul, J.M.H.M., de Kloet, E.R. (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology.* 117(6), 2505–2511. DOI: 10.1210/endo-117-6-2505.
38. Selye, H. (1936) A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature.* 138(3479), 32. DOI: 10.1038/138032a0.
39. Sperling, M.A. (2021) *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Elsevier, Philadelphia. 1072 p.
40. Stanton, C.H., Snyder, M.A., Bhatt, D., Holmes, A. (2023) Hypothalamic CRH neurons in stress-induced psychopathology: revaluation of synaptic contributions. *J. Neuroendocrinol.* 35(4), e13268. DOI: 10.1111/jne.13268.
41. Straub, R.H. (2020) The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr. Rev.* 41(5), 554–576. DOI: 10.1210/endrev/bnaa009.
42. Sumsuzzman, D.M., Choi, J., Jin, Y., Hong, Y. (2021) Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 127, 459–473. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.034.
43. Young, L.J., Flanagan-Cato, L.M. (2022) Oxytocin, vasopressin, and social behavior: from neural circuits to clinical opportunities. *Endocrinology.* 163(9), bqac111. DOI: 10.1210/endo/bqac111.
44. Youssef, A., Ray, E., Taffoni, C. et al. (2024) Hormones in development and disease. *Front. Endocrinol.* 15, 1402371. DOI: 10.3389/fendo.2024.1402371.
45. Ziegler, D.R., Cullinan, W.E., Herman, J.P. (2005) Organization and regulation of paraventricular nucleus glutamate signaling systems. *Front. Neuroendocrinol.* 26(1), 3–13. DOI: 10.1016/j.yfrne.2004.12.001.

Интернет-ресурсы:

46. Allen Brain Atlas. Brain Maps and Gene Expression Database. URL: <https://portal.brain-map.org>
47. American Physiological Society. Physiology Online: Open Access Educational Materials. URL: <https://www.physiology.org/education>
48. ClinicalTrials.gov. Database of Clinical Studies. URL: <https://clinicaltrials.gov>
49. Endocrine Society. Endocrine Facts and Figures. URL: <https://www.endocrine.org>
50. European Society of Endocrinology. Learning Resources. URL: <https://www.es-hormones.org>
51. Human Protein Atlas. Endocrine System – Tissue Expression Profiles. URL: <https://www.proteinatlas.org/humanproteome/tissue/endocrine+system>

52. National Library of Medicine. Neuroendocrinology Interactions Database. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279>
53. Visible Body. 3D Atlas of Human Anatomy – Endocrine System Models. URL:
<https://www.visiblebody.com/3d-anatomy>