

Передмова

Перебіг метаболічних шляхів у організмі знаходиться під постійним контролем різних регуляторних систем. Однією з таких систем, дія якої реалізується на клітинному рівні, є гормональна регуляція.

Структурно-функціональна організація цієї системи, як власне і регуляція її дії, є складною і багаторівневою. Вивчення біохімічних аспектів гормональної регуляції метаболічних процесів є необхідною і важливою складовою формування у майбутніх лікарів цілісної картини щодо дії гормонів на організм людини.

Вивчення гормонів у курсі біохімії передбачає не лише знання гормональної регуляції метаболізму за умов норми, але й можливих патологічних змін обміну речовин при порушенні синтезу, секреції і/або реалізації дії гормонів.

У “Курсі лекцій” коротко, але в достатньому обсязі викладені основні сучасні уявлення щодо біохімії гормонів, наведені приклади захворювань, які зв’язані з порушенням гормональної регуляції.

“Курс лекцій” створений з урахуванням того, що студенти постійно мають значний дефіцит часу. Саме тому інформація викладена логічно продуманою, систематичною і послідовно, з наведенням новітніх даних і навіть інформації щодо повсякденного життя.

Автори мають щирі сподівання на те, що “Курс лекцій” буде не лише корисним при підготовці студентів до занять, а й стане одним з елементів, що спрямовані на стимуляцію пізнавальної активності та прагнення до знань.

1 Загальна характеристика та класифікація гормонів

Гормони (від грецького *hormao* - стимулюю до руху, спонукаю) - це сполуки, які утворюються спеціалізованими клітинами і залозами внутрішньої секреції (ендокринними залозами) та регулюють метаболічні процеси в окремих органах та організмі в цілому. Це “справжні” гормони. До них належать: гормони гіпоталамуса і гіпофіза, щитоподібної залози, підшлункової залози, коркової частини наднирників, чоловічих та жіночих статевих залоз, епіфіза.

Біологічно активні сполуки (біорегулятори) утворюються в тканинах і органах, які не належать до ендокринної системи, називають біогенними стимуляторами (гістогормонами, гормоноподібними сполуками).

Термін “гормони” вперше використали У. Бейліс і Е. Стерлінг у 1902 р. стосовно до секретину (який на теперішній час відносять до гістогормонів).

Ендокринологія - це розділ біомедичної науки, який вивчає структуру і функцію ендокринних залоз, продукт їх секреції та інші сполуки, що виконують функцію хімічних “посередників” дії гормонів, а також наслідки надмірного або недостатнього утворення гормонів.

“Справжні” гормони мають такі загальні ознаки:

- 1 Дистантність дії - регулюють обмін і функції клітин на відстані від місця утворення.
- 2 Специфічність біологічної дії - один гормон за біологічним ефектом не може бути повністю замінений другим.
- 3 Висока біологічна активність - гормони діють в дуже низьких концентраціях, але викликають потужну клітинну відповідь. Базальний (не стимульований) рівень гормонів в крові 10^{-6} - 10^{-12} М. При стимуляції секреції концентрація гормонів зростає на декілька порядків.
- 4 Короткий час життя - час життя гормонів у крові декілька хвилин. Інактивацію здійснюють специфічні ферменти.

5 Гормони діють на клітини через взаємодію зі специфічними рецепторами, які можуть знаходитися або на плазматичній мембрані, або в середині клітини.

Рецептор - це одна або група білкових молекул, яка є високоспецифічною стосовно до відповідного гормону. У структурі рецептора є дві функціональні ділянки:

- 1) ділянка зв'язування з гормоном;
- 2) ділянка трансдукції (передачі) гормонального сигналу.

Клітини, які мають рецептор до гормону - це клітини-мішені відповідного гормону.

При порушенні функціонування рецепторів виникають ендокринні патології. Існує три типи таких захворювань, які зв'язані з:

- 1) недостатнім синтезом білків-рецепторів;
- 2) зміною структури рецептору (генетичний дефект);
- 3) блокуванням антитілами білків-рецепторів.

У підтримці координації усіх метаболічних і фізіологічних процесів організму людини бере участь біля 100 гормонів і біогенних стимуляторів.

За хімічною будовою ці гормони можна поділити на 4 групи:

- 1) білково-пептидні гормони;
- 2) гормони - похідні амінокислот;
- 3) стероїдні гормони;
- 4) біорегулятори - похідні арахідонової кислоти (ейкозаноїди).

1 *Білково-пептидні гормони* можуть містити від 3 до 200 амінокислотних залишків. Їх умовно поділяють на чотири групи:

- пептиди (вазопресин, окситоцин);
- поліпептиди (АКТГ, глюкагон, інсулін, кальцитонін та інші);
- прості білки (пролактин, соматотропін, плацентарний лактоген);

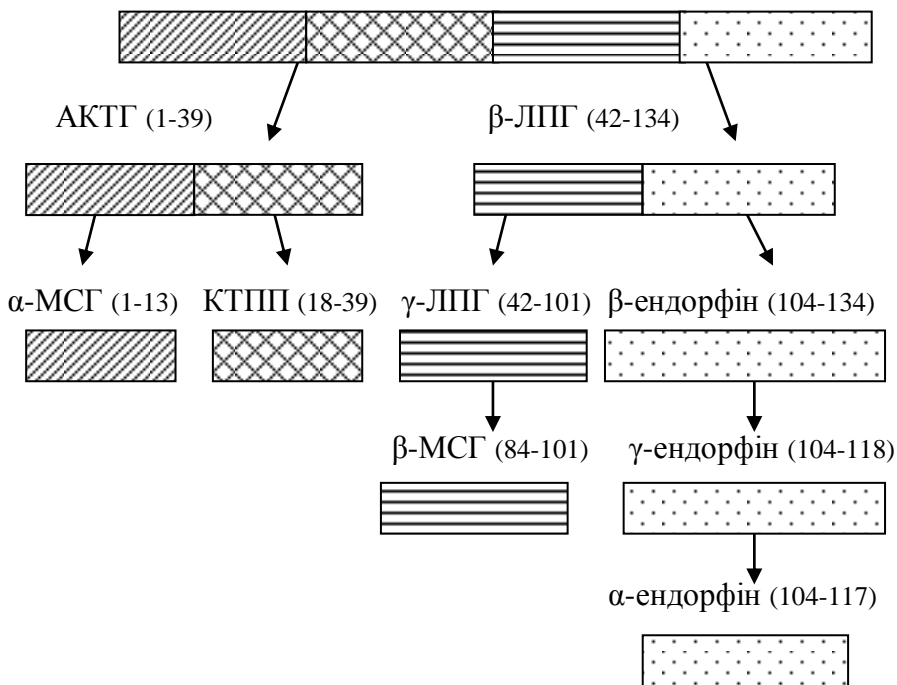
- глікопротеїни (лютеїнізуючий, фолікулоstimуючий гормони та інші).

Гормони цієї групи, як правило, синтезуються у вигляді неактивних попередників - прогормонів, які активуються шляхом часткового протеолізу (розщеплення на активні фрагменти або відщеплення частини молекули).

Наприклад, інсулін синтезується з препроінсуліну, який послідовно перетворюється у проінсулін і далі в інсулін.

Іншим прикладом утворення гормонів з неактивних попередників може бути частковий протеоліз ПОМК (проопіомеланокортину), який є попередником деяких гормонів і нейропептидів гіпофіза - адренотропного гормону (АКТГ), α -, β - і γ -меланоцитостимулюючого гормонів (МСГ), β - і γ -ліпотропінів (ЛПГ), α -, β - і γ -ендорфіна.

Схема процесінга ПОМК: ПОМК



Рецептори для білково-пептидних гормонів (та інших біорегуляторів) поділяють на два класи:

- 1) рецептори I класу - іонотропні рецептори. При взаємодії біорегулятора з таким рецептором відбувається відкриття іонових каналів на плазматичній мембрані і генерація швидких іонових потоків. Результатом цього є відповідна клітинна відповідь;
- 2) рецептори II класу - метаботропні рецептори. Результатом взаємодії біорегулятора з таким рецептором є зміна метаболічних процесів у клітині.

2 *Гормони - похідні амінокислот* - це низькомолекулярні водорозчинні сполуки, які мають у своєму складі аміногрупу. Вони утворюються в результаті метаболізму амінокислот. Прикладом гормонів цього класу є адреналін і тиреоїдні гормони, які утворюються з амінокислоти тирозину.

3 *Стероїдні гормони* - це жиророзчинні сполуки, похідні холестеролу. До них належать кортикостероїди, андрогени і естрогени.

4 *Біорегулятори* - похідні арахідонової кислоти - це гістогормони. До них належать простагландини, тромбосани, лейкотрієни, простаглілін.

Існують також інші типи класифікації гормонів. З біохімічної точки зору найбільш цікавою є класифікація залежно від клітинної локалізації рецептору і механізму реалізації гормонального сигналу. За цією класифікацією гормони поділяють на дві групи:

- 1) гормони, які не проникають в клітину і для них рецептор локалізований на поверхні плазматичної мембрани. До цієї групи належать білково-пептидні гормони та похідні амінокислот, будова і фізико-хімічні властивості яких не дозволяють проходити через біліпідний шар плазматичної мембрани. Ці гормони діють через сполуки, які утворюються в клітині у відповідь на дію гормону і є

“представниками” гормону в клітині - це месенджери (або вторинні посередники);

- 2) гормони, які проникають крізь плазматичну мембрану і взаємодіють з рецепторами, які локалізовані в середині клітини (цитоплазмі, іноді в ядрі). До гормонів цієї групи належать ліпофільні сполуки - стероїдні та тиреоїдні гормони.

2 Регуляція секреції гормонів

Дія гормонів пропорційна їх концентрації в крові. Таким чином, концентрація гормонів в крові повинна змінюватися відповідно до потреб організму.

Частково кількість активного гормону в крові визначається швидкістю інактивації гормону і видаленням його з комплексу “білок сироватки крові - гормон”.

Другим, найбільш важливим фактором, який визначає розміри пулу любого гормону в крові, є швидкість його секреції відповідною ендокринною залозою - тобто швидкість надходження гормону в кровоток.

Ендокринна система повинна постійно отримувати “інформацію” про концентрацію гормону в крові. Це забезпечується завдяки існуванню спеціального механізму регуляції секреції гормонів - механізму зворотного зв'язку.

Існує два види механізмів зворотного зв'язку регуляції секреції гормонів:

- 1) *негативний зворотний зв'язок;*
- 2) *позитивний зворотний зв'язок.*

1 Перший механізм бере участь в регуляції секреції практично всіх ендокринних органів. Другий механізм реалізується рідко, але також є важливим при певних ендокринних станах.

Розглянемо функціонування *регуляції за принципом негативного зворотного зв'язку*. Координуючим центром ендокринної системи є гіпоталамус, який отримує та інтегрує сигнали, що надходять з нервової системи. У відповідь на ці сигнали гіпоталамус секретує релізінг гормони (ліберини), які

транспортуються в аденогіпофіз. Кожний гіпоталамічний гормон регулює секрецію одного відповідного гормону гіпофіза - тропного гормону. Тропні гормони діють на відповідні ендокринні залози і стимулюють секрецію специфічних гормонів у кров. При підвищенні цих гормонів у крові, вони за принципом зворотного зв'язку інгібують секрецію і гормонів гіпофіза, і гормонів гіпоталамуса. Таким чином знижується секреція гормонів периферійних ендокринних залоз - реалізується принцип негативного зворотного зв'язку.

Прикладом може бути регуляція секреції тиреоїдних гормонів (T_3 і T_4).

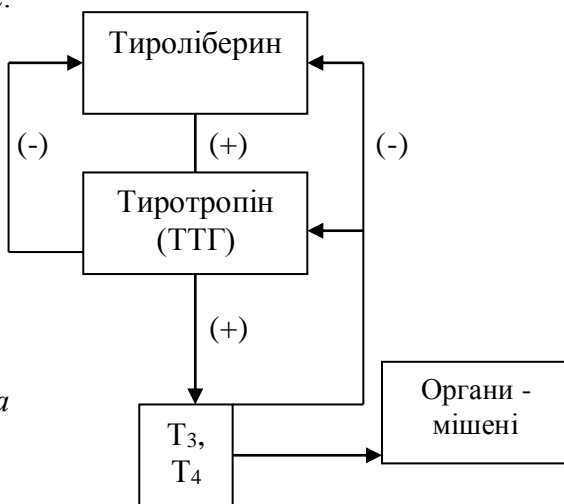
Головні компоненти, які складають петлю негативного зворотного зв'язку - це T_3 , T_4 , ТТГ і тироліберин. T_4 і T_3 гальмують свій власний синтез за механізмом зворотного зв'язку. Медіатором цього процесу може служити T_3 , оскільки T_4 у гіпофізі перетворюється в T_3 , який подавляє секрецію ТТГ. У гіпоталамусі T_3 (або, можливо, T_4) гальмує утворення і секрецію тироліберина. Стимулом для підвищення секреції тироліберина і ТТГ є зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові.

Схема регуляції секреції T_3 і T_4 за механізмом зворотного зв'язку наведена нижче:

Гіпоталамус

Гіпофіз

Щитоподібна залоза



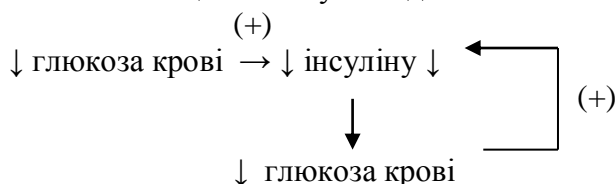
Існує цікава взаємодія петель зворотного зв'язку для щитоподібної залози і соматостатину, який також забезпечує регуляторні механізми секреції T_3 і T_4 . А саме T_3 і T_4 підсилюють вивільнення соматостатину із гіпоталамуса, який також інгібує секрецію тиротропіна.

У маленьких дітей, які отримують терапію гормоном росту, іноді розвивається гіпотиреоз. Це пов'язано з тим, що СТГ стимулює секрецію соматостатина, який (за вище описаним механізмом) інгібує секрецію ТТГ і відповідно T_3 і T_4 .

У реалізації другого механізму - *за принципом позитивного зворотного зв'язку* можуть приймати участь не лише гормони, а й деякі метаболіти. Першим прикладом може бути регуляція концентрації глюкози в крові під дією інсуліну.

Після прийому їжі в крові зростає концентрація глюкози, яка в свою чергу стимулює секрецію інсуліну. Підвищення концентрації інсуліну призводить до зниження рівня глюкози в крові. Після чого концентрація інсуліну знижується. Тобто реалізується механізм позитивного зворотного зв'язку - "чим більше, тим більше; чим менше, тим менше".

Схематично це може бути подано таким чином:



Іншим прикладом може бути регуляція секреції естрогенів і прогестерона. Так естрогени і прогестерон стимулюють секрецію лютеїнізуючого гормону. Цей гормон сприяє процесу овуляції і формуванню жовтого тіла і відповідно підвищенню продукції естрогенів і прогестерона.

Транспорт гормонів

Транспорт гормонів у крові залежить від їх розчинності. Гідрофільні гормони (наприклад, білково-пептидні) транспортуються у вільному стані. Стероїдні і тиреоїдні гормони транспортуються в комплексі з білками плазми крові:

- специфічними транспортними білками (транспортні низькомолекулярні глобуліни, тироксинзв'язуючий білок, транскортин - білок для транспорту кортикостероїдів);
- неспецифічними транспортними білками - альбумінами.

3 Молекулярно-клітинні механізми дії гормонів

Існують два основні механізми дії гормонів:

- 1) мембранно-цитозольний;
- 2) цитозольний.

3.1 Мембранно-цитозольний механізм дії характерний для білково-пептидних гормонів і похідних амінокислот.

За фізико-хімічними властивостями це гормони, які не здатні проходити через біліпідний шар плазматичної мембрани в цитозоль. Саме тому для них рецептори знаходяться на поверхні клітини. Реалізацію дії цих гормонів у клітині забезпечують специфічні молекули, які утворюються в цитозолі у відповідь на дію гормону. Ці молекули називають месенджерами, або вторинними посередниками дії гормону. Месенджер є повноважним представником гормону в клітині. Вторинними посередниками дії гормонів можуть бути такі молекули, як цАМФ, цГМФ, ІТФ (інозитолтрифосфат), ДАГ (діацилгліцерол), іони Ca^{2+} .

Першою молекулою, що була відкрита як месенджер, став цАМФ. У 1957 р. Сазерленд відкрив, що цАМФ є вторинним посередником дії адреналіну.

Нижче наведена таблиця, в якій подані гормони і відповідні вторинні посередники дії цих гормонів у клітині.

	Вторинний посередник	Приклади біорегуляторів
1	цАМФ	Глюкагон, АКТГ, ТТГ, гонадотропіни, гонадоліберин, тироліберин, МСГ, вазопресин та інші
2	цГМФ	α -передсердний На уретичний пептид, ацетилхолін, серотонін, NO, брадикінін
3	ІТФ, ДАГ, Ca^{2+}	Гастрин, тироліберин, вазопресин, ангіотензин II, паратгормон, лейкотрієни

цАМФ як вторинний посередник дії гормонів

Послідовність процесів, які відбуваються при активації синтезу цАМФ у клітині під дією гормону має такий вигляд.

Система, яка забезпечує синтез цАМФ - аденілатциклаза система - складається з трьох компонентів: рецептора, регуляторного білка - трансдуктора (G-білка) і каталітичної субодиниці - аденілатциклази.

Гормон зв'язується з рецептором, який знаходиться на поверхні плазматичної мембрани. У результаті цього процесу відбуваються конформаційні зміни в структурі рецептора, які передаються на спеціальний білок - трансдуктор (G-білок). Цей білок знаходиться у плазматичній мембрані і передає інформацію про зв'язування гормону з рецептором до ферменту аденілатциклази (АДЦ).

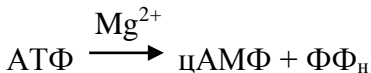
Сигнальні G-білки здатні зв'язувати ГТФ і ГДФ. У неактивному стані вони зв'язані з ГДФ. При активації ГДФ заміщується на ГТФ.

Існує декілька видів G-білків:

- 1) G_s - це G-білки, які стимулюють аденілатциклазу;
- 2) G_i - це G-білки, які інгібують аденілатциклазу;
- 3) G_o - G-білок з невідомою функцією;
- 4) G_t - це трансдуктин, який бере участь в АДФ-рибозилування при дії холерного токсину;
- 5) G_q - це G-білки, які активують фосфоліпазу С.

Аденілатциклаза - фермент, який є глікопротеїном.

Після активації цей фермент каталізує реакцію синтезу цАМФ із АТФ:



Вважають, що цАМФ є найважливішим вторинним посередником дії біорегуляторів.

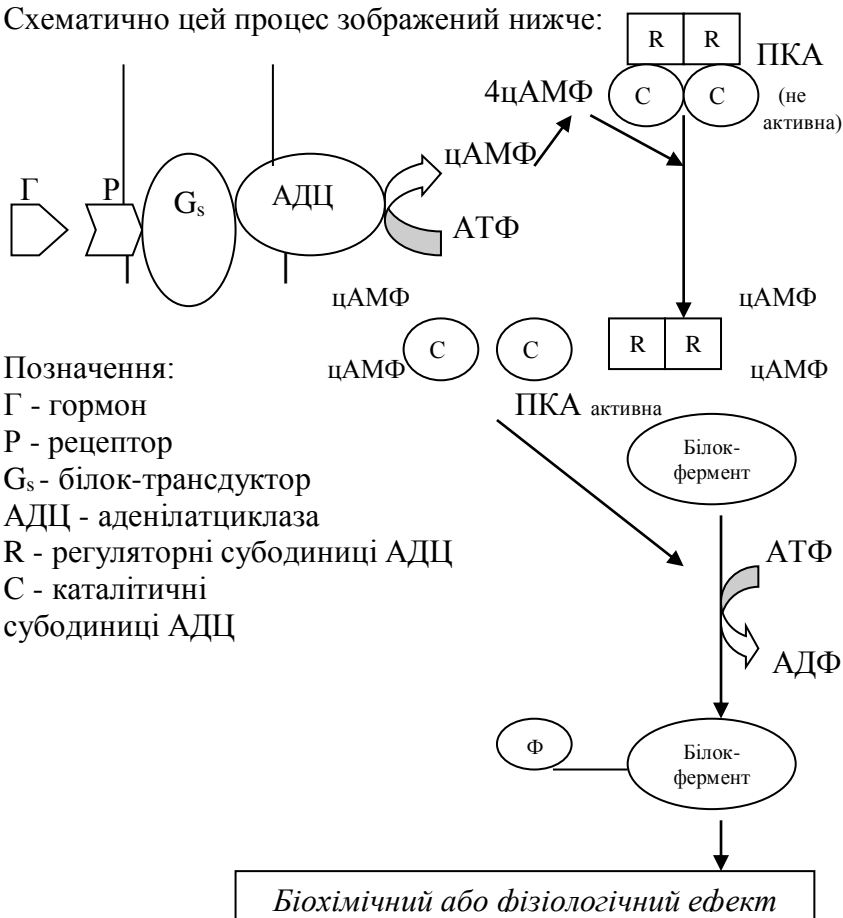
У результаті концентрація цАМФ у цитозолі швидко досягає максимальних значень ($\approx 10^{-6}\text{M}$).

Далі цАМФ активує цАМФ-залежну протеїнкіназу (ПКА). ПКА містить 4 субодиниці: дві R-регуляторні і дві С - каталітичні. При активації 4 молекули цАМФ приєднуються до

2R-субодиниць і відбувається дисоціація ПКА - 2С субодиниці відділяються. У такому вигляді ПКА активна. Після активації цей фермент фосфорилує (за участі АТФ) біологічно активні білки - ферменти, рецептори, каналцеві білки, ядерні гістони, фактори транскрипції та інші.

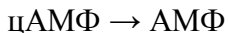
Фосфорилування відбувається, як правило, за сериновими, треоніновими або тирозиновими залишками цих білків. У результаті це призводить до активації або інактивації вказаних білків і виникає відповідна клітинна відповідь.

Схематично цей процес зображений нижче:



Після припинення дії біорегулятора для відновлення початкового стану метаболізму в клітинах існують ферменти, які забезпечують зниження концентрації цАМФ і дефосфорилування білків:

1) фосфодіестераза - каталізує розщеплення цАМФ:



Цей фермент активується під дією інсуліну.

Встановлений цікавий факт інгібування цього ферменту кофеїном, тобто кофеїн пролонгує дію гормонів, для яких цАМФ є вторинним посередником (наприклад, адреналіна).

2) фосфатази - каталізують дефосфорилування білків.

Таким чином, функціонування фосфодіестерази і фосфатаз повністю знімає вплив, який викликаний дією гормону.

цГМФ як вторинний посередник дії гормонів

Синтез цГМФ каталізує гуанілатциклаза, яка в клітині знаходиться як в мембранно-зв'язаному, так і в розчинному станах. Так, наприклад, 90% активності гуанілатциклази клітин тонкого кишечника знаходиться у мембранах, 10% - в цитозолі. У легенях і печінці лише 20% гуанілатциклазної активності знаходиться в мембранах.

У результаті активації гуанілатциклази концентрація цГМФ в клітині підвищується (до 10^{-7}М). цГМФ активує цГМФ-залежну протеїнкіназу (ПК-G). Ця протеїнкіназа складається з двох субодиниць, які при активації не дисоціюють (як у випадку з ПКА). ПК-G в активному стані фосфорилує клітинні білки, що призводить до певної клітинної відповіді.

У клітині цГМФ викликає ефекти протилежні цАМФ. цГМФ, наприклад, активує фосфодіестеразу, яка гідролізує цАМФ, стимулює проліферацію клітин (цАМФ пригнічує), регулює клітинний цикл.

Через цГМФ-залежний механізм діє такий важливий біорегулятор, як NO. Молекула NO має властивості класичного месенджера. Так в м'язах гладеньких м'язів NO активує цитоплазматичну гуанілатциклазу. цГМФ, який утворюється,

активує ПК-G, що призводить до зниження рівня Ca^{2+} , розслаблення м'язів і розширення судин (це реалізується лише в разі дії через гуанілатциклазу).

*Інозитолтрифосфат (ІТФ), диацилгліцерол (ДАГ)
та іони Ca^{2+} як вторинні посередники
(фосфоінозитидна система)*

Дія деяких гормонів у клітині реалізується через утворення таких месенджерів як ІТФ, ДАГ та іони Ca^{2+} .

При взаємодії гормону з рецептором, через білок-трансдуктор Gq відбувається активація мембранно-зв'язаного ферменту фосфоліпази С. Цей фермент гідролізує фосфотидилінозитол-4,5-дифосфат (ФІ-4,5ДФ). У результаті гідролізу ФІ-4,5ДФ утворюються ІТФ і ДАГ.

ІТФ спричиняє вихід іонів Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму (або саркоплазматичного ретикулуму) в цитозоль через стимуляцію відкриття мембранних каналів для кальцію.

Далі іони Ca^{2+} зв'язуються з кальцій-зв'язуючим білком - кальмодуліном, який присутній практично в усіх клітинах. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулін здатний регулювати активність багатьох Ca^{2+} /кальмодулін-залежних ферментів (різних протеїнкіназ, аденілатциклазу, фосфодіестеразу та інші). Зміна активності цих ферментів призводить до певної клітинної відповіді.

ДАГ - це другий вторинний посередник фосфоінозитидної системи, який активує мембранно-зв'язану протеїнкіназу С. Ця протеїнкіназа фосфорилує білки і виникає відповідна клітинна відповідь.

Припинення передачі гормонального сигналу через ІТФ, ДАГ і Ca^{2+} здійснюється через:

1) *Інактивацію ІТФ і ДАГ.*

Від ІТФ послідовно відщеплюються три фосфатні групи і він перетворюється в інозитол.

ДАГ розщеплюється до фосфатидної кислоти або гліцеролу і жирних кислот.

2) Дефосфорилювання білків клітини протеїнфосфатазами.

Мембранно-цитозольний механізм дії гормонів реалізується дуже швидко. Це пояснюється каскадною організацією процесів - клітинна відповідь досягається через послідовність активації ферментів. На кожному новому етапі в геометричній прогресії зростає кількість активованих молекул - лавиноподібна активація. Такий каскад нагадує піраміду, на вершині якої одна молекула гормону, а у основі - велика кількість молекул активованих ферментів. Саме тому, наприклад, ефект адреналіну підсилюється і досягається дуже швидко - зв'язування кількох молекул адреналіну призводить до миттєвого виходу в кров декількох грамів глюкози (підсилення ≈ 25 млн. разів).

Ca²⁺-месенджерова система

Іонам Ca²⁺ належить центральна роль в регуляції багатьох клітинних функцій. Як месенджер Ca²⁺ може функціонувати самостійно (не лише у складі фосфоінозитидної системи).

Зміна концентрації внутрішньо-клітинного вільного Ca²⁺ є сигналом для активації або інгібування ферментів, які в свою чергу регулюють метаболізм, скорочувальну і секреторну активність, адгезію, клітинний ріст.

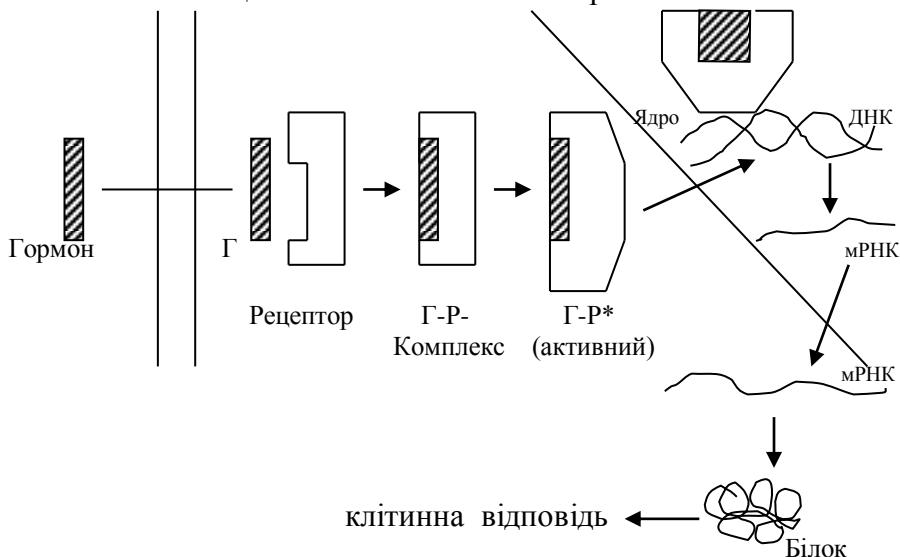
Джерела Ca²⁺ можуть бути внутрішньо- і позаклітинні. Вони постачають Ca²⁺ у відповідь на нейрогормональні сигнали. Ca²⁺ зв'язується з кальмодуліном і комплекс Ca²⁺-кальмодулін активує Ca²⁺-кальмодулін-залежну протеїнкіназу. Ця протеїнкіназа фосфорилує внутрішньоклітинні ферменти - "мішені", тим самим регулює їх активність, що призводить до певної біохімічної або фізіологічної відповіді.

3.2 Цитозольний механізм дії властивий для гормонів, які здатні проходити через ліпідний шар плазматичної мембрани. Цей внутрішньоклітинний механізм реалізується при дії стероїдних і тиреоїдних гормонів. Яким чином названі гормони транспортуються в клітину невідомо, вважається, що завдяки пасивній дифузії.

У цитозолі гормон зв'язується з рецептором - утворюється гормон-рецепторний (Г-Р) комплекс. Далі Г-Р комплекс активується. Результатом такої активації є зміна конформації рецептора, що дозволяє йому зв'язуватися з відповідними сайтами ядерного хроматину. Таке зв'язування призводить до зміни (активації / інгібування) синтезу мРНК і білків - реалізується специфічна біохімічна або фізіологічна відповідь.

Прикладом можуть бути дія кортизолу (глюкокортикоїд) і альдостерона (мінералокортикоїд). Дія кортизолу через цитозольний механізм запускає в печінці синтез білків-ферментів глюконеогенезу; альдостерон стимулює синтез мембранних транспортних білків для Na^+ і, таким чином активує реабсорбцію Na^+ в нирках.

Схематично цитозольний механізм зображений нижче:



Тиреоїдні гормони в клітинах зв'язуються з рецепторами, які локалізовані в ядерному хроматині і їх наявність не залежить від наявності гормону. Взаємодія гормону з рецептором стимулює синтез мРНК, на якій синтезуються білки, що відповідають за клітинну реакцію на дію T_3 і T_4 .

Таким чином, стероїдні і тиреоїдні гормони стимулюють транскрипцію генома (на відміну від білково-пептидних

гормонів і похідних амінокислот, які діють на посттранскрипційні процеси). Саме тому клітинні реакції у відповідь на дію стероїдних і тиреоїдних гормонів розвиваються повільно і для гальмування їх дії також потрібен час.

4 Отримання і практичне використання гормонів

Для практичного використання гормони отримують:

- 1 Видаленням з біологічного матеріалу.
- 2 Шляхом хімічного синтезу.
- 3 За допомогою методів генної інженерії.

Першим способом отримують інсулін і глюкагон з підшлункової залози, кортикотропін і меланотропін з гіпофізів великої рогатої худоби.

Шляхом хімічного синтезу отримують всі стероїдні гормони і їх аналоги, гормони - похідні амінокислот, пептидні гормони (наприклад, окситоцин), білкові гормони.

З використанням методів генної інженерії отримані інсулін, соматостатин та інші.

У медичній практиці гормони використовують для замісного та патогенетичного лікування.

У першому випадку гормони використовуються в разі дефіциту їх в організмі (наприклад, СТГ, інсулін, тиреоїдні гормони та інші).

При другому підході використовують окремі властивості гормонів (наприклад, антизапальні - глюкокортикоїдів, анаболічні - анаболічних стероїдів - похідних тестостерону). У цьому випадку концентрація власних гормонів у організмі хворої людини знаходиться в межах норми.

5 Гормони гіпоталамуса і гіпофіза

5.1 Гіпоталамічні гормони

Однією з найважливіших ділянок ЦНС, яка координує і контролює функції ендокринних залоз є гіпоталамус. У ньому

локалізовані нейросекреторні ядра і центри, що приймають участь в регуляції секреції і синтезу гормонів аденогіпофізу.

Гіпоталамус трансформує інформацію, яка надходить по нервових шляхах з вищих відділів нервової системи. Це досягається через зміну рівня нейромедіаторів, до яких належать різні моноаміни: адреналін, норадреналін, дофамін, серотонін, ацетилхолін, ГАМК. Стрес та інші фактори призводять до зміни вмісту, швидкості синтезу і секреції моноамінів у гіпоталамусі, які в свою чергу змінюють швидкість секреції гіпоталамічних гормонів. Таким чином, гіпоталамус - це ділянка безпосередньої взаємодії ЦНС і ендокринної системи.

У гіпоталамусі виділяються гормони (рилізінг-фактори), які впливають на ендокринну функцію гіпофізу:

- 1 Ліберини - стимулюють секрецію (а можливо і синтез) відповідних гіпофізарних гормонів.
- 2 Статини - пригнічують секрецію гормонів гіпофіза.

На теперішній час відомо 6 ліберинів і 3 статини.

Ліберини:

1) *кортиколіберин* - це пептид, який викликає підсилення секреції передньою часткою гіпофіза проопіомеланокортина (ПОМК) і відповідно тих гормонів, які утворюються з ПОМК:

- АКТГ;
- β -ендорфіну;
- ліпотропного гормону;
- меланоцитстимулюючого гормону.

Цей гормон також є нейропептидом, який бере участь в регуляції поведінкових (виникнення тривоги, страху, напруження, погіршення апетиту, сну, статевої активності) і імунопротекторних реакцій при стресі. Він також є фактором протизапального процесу. Кортиколіберин важливий в розвитку депресивних станів, зв'язаних з наркотичною залежністю. Тому його дія може бути розглянута як мішень терапевтичного впливу при відповідних патологіях;

2) *тироліберин* - трипептидний гормон, який стимулює секрецію тиреотропного гормону (ТТГ). Цей механізм реалізується через аденілатциклазу і фосфоліпазу С.

Крім того, тироліберин може брати участь у вивільненні пролактину, вазопресину, СТГ, кортикотропіну, соматостатину. Встановлено, що цей пептидний гормон може знижувати концентрацію Ca^{2+} і гальмувати секрецію панкреатичних ферментів. Також він може діяти як антагоніст опіюїдної активності (без безпосереднього впливу на опіюїдні рецептори).

Тироліберин також відносять до нейропептиду, який бере участь в регуляції деяких психічних функцій;

3) *гонадоліберин (люліберин)* - це пептидний гормон, який стимулює секрецію в кров гонадотропінів - лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів (у більший мірі впливає на секрецію першого).

Раніше існувала така точка зору, що гіпоталамус секретує люліберин, який вивільняє лютропін і фоліберин, який стимулює секрецію ФСГ. Ідентифікація структури цих ліберинів показало, що ці пептиди мають однакову послідовність. З точки зору сучасних уявлень про регуляцію секреції гонадотропінів існує єдиний ліберин - гонадоліберин.

Молекулярний механізм дії гонадоліберину - мембранно-цитозольний, через активацію фосфоліпази С. При довготривалій дії гормону активація синтезу тропінів у гіпофізі відбувається при участі цАМФ.

Завдяки стимуляції секреції гонадотропінів цей гормон має важливе значення в регуляції репродуктивної функції людини, стимулює сперматогенез у чоловіків і дозрівання фолікулів у жінок, індукує овуляцію, бере участь в центральній регуляції репродуктивної поведінки.

Секреція гонадоліберину відбувається не постійно, а у вигляді коротких піків, послідовно один за одним через строго визначені інтервали часу.

Синтетичний препарат гонадоліберину використовується у медичній практиці для диференційної діагностики і лікування порушень репродуктивної функції, деяких форм гормонально залежних пухлин, наприклад, раку простати;

4) *соматоліберин (соматокрінін)* - пептидний гормон, який стимулює секрецію СТГ. У людини знайдені три структурні

форми цього гормону, які відрізняються довжиною амінокислотної послідовності. Всі ці форми мають однакову біологічну активність.

Препарати соматоліберину та його біологічно активні фрагменти використовують у медицині з діагностичною та лікувальною метою як специфічні стимулятори секреції соматотропіну;

5) *пролактоліберин* - гіпоталамічний гормон, який стимулює секрецію пролактину. Молекулярний механізм дії цього гормону полягає в активації аденілатциклази і фосфоліпази С;

6) *меланоліберин* - пентапептид, який стимулює секрецію меланоцитстимулюючого гормону.

Статини:

1) *соматостатин* - пептидний гормон, який інгібує секрецію значної кількості інших гормонів і моноамінів. Уперше цей гормон був виділений у мозку, пізніше показано наявність цього пептиду в периферичних тканинах. Гіпоталамічний соматостатин гальмує секрецію гормону росту в передній частині гіпофізу (а також тиротропіну і кортикотропіну).

У тканинах соматостатин існує в двох біологічно активних формах, які:

- гальмують секрецію інсуліну і глюкагону в підшлунковій залозі;
- гальмують секрецію гастрину і секретину в ШКТ;
- пригнічують секрецію реніну, (вазоактивного інцестинального пептиду) ВІП;
- інгібують секрецію соляної кислоти і пепсину шлунком;
- зменшують моторику кишечника;
- гальмують секрецію бікарбонатів і ферментів підшлункової залози;
- знижують процеси абсорбції в кишечнику, секреції і транспорту жовчі.

Широкий спектр та короткий час біологічної дії перешкоджають використанню цього гормону в медицині.

2) *пролактостатин* - пептид, який пригнічує секрецію пролактину (існує точка зору, що роль пролактостатину в організмі виконує дофамін).

3) *меланостатин* - це пептидний гормон, який інгібує синтез і секрецію меланотропіну, має антиопіїдну дію (існує точка зору, що оскільки за хімічною будовою цей гормон є С-кінцевою частиною окситоцину, то саме окситоцин задіяний в регуляції секреції меланотоніну).

Шляхи інактивації гіпоталамічних гормонів вивчені недостатньо. Одним з них є дія екзо- і ендопептидаз сироватки крові. У гіпоталамусі також знайдений специфічний фермент - піроглютамілпептидаза, яка також каталізує інактивацію тироліберину і гонадоліберину.

5.2 Гормони гіпофіза

5.2.1 Гормони передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза) поділяють на три групи (сімейства):

I - група гормону росту (СТГ, пролактин, хоріонічний соматоматотропін);

II - група тропних гормонів (тиреотропін, лютропін, фолікулостимулюючий гормон, хоріонічний гонадотропін);

III - похідні ПОМК (АКТГ, ліпотропін, опіїдні пептиди, меланоцитстимулюючий гормон).

I - група гормону росту

Соматотропний гормон (СТГ, соматотропін, гормон росту) - це пептидний гормон. За хімічною будовою і біологічними властивостями цей гормон схожий з пролактином плацентарним лактогеном і проліферином і тому з'єднаний з ними в одну родину.

СТГ утворюється в соматотропних клітинах аденогіпофіза. Синтез і секреція гормону контролюється двома гіпоталамічними гормонами: соматоліберин (стимулює секрецію) і соматостатином (гальмує секрецію). На секрецію СТГ впливає

ряд стимулів таких, як сон, стрес (біль, холод, хірургічне втручання), фізичні вправи, гостра гіпоглікемія або голодування, білкова їжа або амінокислота аргінін.

Протягом декількох хвилин рівень соматотропіну може змінюватися 10 разів. Один з найбільших піків концентрації спостерігається одразу після засинання, що підтверджує прислів'я: “хто не спить, той не росте”.

На вивільнення СТГ впливають такі агенти, як опіатні пептиди, глюкагон, гормони кишечника. Всі ці фактори діють на вентромедіальне ядро гіпоталамусу, який виробляє відповідні рилізінг-фактори.

Секреція СТГ поступово знижується з віком. Вона мінімальна у людей похилого віку, максимальна у підлітків у період інтенсивного лінійного росту та статевого дозрівання.

Соматотропін бере участь в регуляції ліпідного, білкового та вуглеводного обмінів, впливає на мінеральний обмін.

Вплив на обмін білків.

СТГ має потужну анаболічну і антикатаболічну дію - підсилює синтез білка і гальмує його розпад.

Цей ефект забезпечується за рахунок:

- 1) стимуляції транспорту амінокислот у м'язові клітини;
- 2) безпосередньої дії на трансляцію;
- 3) активації синтезу РНК і ДНК.

Для реалізації анаболічної дії СТГ на синтез білка наявність інсуліну є обов'язковою. У разі відсутності інсуліну або при зниженні його концентрації соматотропін не має анаболічного ефекту. СТГ і інсулін є синергістами у процесах регуляції білкового синтезу.

Вплив на обмін вуглеводів.

СТГ - це один з контрінсулярних гормонів, тобто його ефект зв'язаний з підвищенням концентрації глюкози в крові. Підвищення рівня глікемії зв'язане з тим, що соматотропін:

- 1) знижує утилізацію глюкози периферичними тканинами;
- 2) стимулює глюконеогенез у печінці (поряд з підсиленням синтезу глікогену).

Вплив на обмін ліпідів.

СТГ активує ліполіз, сприяє зниженню відкладання жиру в адипоцитах та підвищую співвідношення м'язової маси до жирової. У результаті стимуляції ліполізу під дією соматотропіну в крові підвищується концентрація вільних жирних кислот і стимулюється їх окиснення у печінці. В умовах недостатності інсуліну (наприклад, при діабеті) саме це може сприяти синтезу кетонових тіл (кетогенезу) у печінці.

Вплив на мінеральний обмін.

СТГ активно бере участь у мінеральному обміні: сприяє позитивному балансу кальцію, магнію, фосфатів, викликає затримку Na, K, Cl.

Гормон росту може також зв'язуватися з лактогенними рецепторами і тому має деякі властивості пролактину, а саме здатність стимулювати лактогенез.

Соматомедини. Медіаторами деяких ефектів СТГ є ростові фактори - соматомедини.

Ріст-стимулюючий ефект СТГ опосередковується інсулінподібними факторами росту (ІФР) - гормонами, які утворюються під впливом СТГ у печінці та інших тканинах. Виділені два ІФР: ІФР-1 і ІФР-2. СТГ реалізує свою дію в першу чергу через ІФР-1 - він стимулює синтез цього фактора у печінці, а також в жировій тканині, тимусі.

ІФР-1 регулює секрецію СТГ: він пригнічує секрецію соматоліберину і активує виділення соматостатину.

ІФР діють через рецептори 2 типів, які локалізовані на плазматичній мембрані: 1 тип - має тирозин-кіназну активність, 2-й тип - включає ефекторні системи через G-білки.

Крім того, доведена пряма дія СТГ на тканини, без участі ІФР-1.

Соматотропін має також деяку модулюючу дію на функції ЦНС і проявляє властивості нейропептиду. Відомо, що СТГ покращує пам'ять та пізнавальні функції, особливо у хворих гіпофізарним нанізмом (недостатністю соматотропної функції гіпофіза). Але довготривале використання СТГ як ноотропа неможливе у зв'язку з гормональною активністю цього пептиду.

Тому вчені намагаються синтезувати поліпептид, який мав би спорідненість до соматотропних рецепторів ЦНС, але б не діяв на рецептори в периферичних тканинах.

Пролактин (мамотропін, лактогенний гормон)

За структурою (це пептидний гормон) і біологічними властивостями пролактин має загальні риси з гіпофізарним гормоном росту, плацентарним лактогеном і проліферіном та поєднується з ним в окрему родину - родину пролактоподібних білків (або групу гормону росту).

Пролактин синтезується лактотрофами передньої частки гіпофіза у вигляді препролактину. Кількість і розмір цих клітин зростає в період вагітності. Після низки етапів посттрансляційної модифікації, гормон в дуже низькій кількості секретується в кров. У нормі концентрація пролактину в сироватці крові не перевищує 15 нг/мл.

Секреція пролактину постійно гальмується гіпоталамічним дофаміном. Підсилюють його секрецію естрогени, тироліберин і нервові імпульси від сосків. Під час вагітності рівень естрогенів постійно зростає і в III триместрі стає достатньо високим для стимуляції секреції пролактину. Підвищення концентрації пролактину в крові необхідно для підготовки молочних залоз до лактації.

Пролактин - це важливий поліфункціональний гормон, більшість ефектів якого пов'язані з репродуктивною функцією. Він бере участь в ініціації і підтримці лактації, підтримує активність жовтого тіла (подовжує лютеїнову фазу циклу), гальмує овуляцію, знижує секрецію естрогенів фолікулами яєчників та секрецію прогестерону жовтим тілом.

У чоловіків пролактин знижує секрецію тестостерону та пригнічує дозрівання сперматозоїдів.

Крім того відомо, що він впливає на водно-сольовий баланс в організмі та має анаболічну дію.

Також пролактин бере участь в імунологічних процесах - він синтезується не лише гіпофізом, а також лейкоцитами. Секреція

пролактину цими клітинами підсилюється в разі активації імунітету, запалення, інфекцій.

Хоріонічний соматоматотропін (плацентарний лактоген) - це пептидний гормон, який продукується плацентою під час вагітності. За хімічною будовою він схожий до СТГ і пролактину. Він має соматотропні і пролактоподібні властивості. Встановлено, що лактогенна активність цього гормону вище ніж гіпофізарного пролактину.

Плацентарний лактоген має важливе значення у підготовці молочних залоз до лактації, підтримує роботу жовтого тіла яєчників під час вагітності, сприяє підвищенню секреції жовтим тілом прогестерона.

II - група тропних гормонів

Тиреотропний гормон (ТТГ, тиреотропін).

ТТГ - це глікопротеїн з альфа-бета-димерною структурою, який утворюється в тиреотропних клітинах аденогіпофізу.

Синтез і секреція тиреотропіну контролюється тироліберином. У регуляції цього процесу беруть участь гормони щитовидної залози T_3 (трийодтиронін), T_4 (тироксин). При підвищенні в крові концентрації T_3 і T_4 , гальмується секреція ТТГ і тироліберину - реалізується принцип негативного зворотного зв'язку регуляції синтезу гормонів.

Подібно до інших гормонів, ТТГ зв'язується з рецепторами плазматичної мембрани, активує аденілатциклазу і через цАМФ стимулює біосинтез тиреоїдних гормонів.

Ефекти, які зв'язані з дією ТТГ на щитовидну залозу, включають стимуляцію всіх стадій біосинтезу T_3 і T_4 , у тому числі:

- 1) концентрування і органіфікацію йоду;
- 2) конденсацію йодотиронінів;
- 3) гідроліз тиреоглобуліну.

ТТГ також впливає на периферичні тканини через відповідні рецептори на плазматичних мембранах тканин, підвищує активність селен-залежної монодейодинази (металофермент, який перетворює T_4 в T_3) і чутливість рецепторів тканин до

тиреоїдних гормонів. Таким чином тиротропін “готує” тканини до дії T_3 і T_4 .

ТТГ викликає в щитовидній залозі більш пролонговані ефекти, для реалізації яких потрібно декілька днів. До них належать підвищення синтезу білків, фосфоліпідів і нуклеїнових кислот, збільшення розмірів і кількості тиреоїдних клітин.

При підвищених концентраціях та тривалій дії ТТГ викликає проліферацію тканини щитоподібної залози, збільшення її розмірів і маси, підвищення кількості колоїдного білка в ній, тобто її функціональну гіпертрофію.

Гонадотропіни

Лютеїнізуючий гормон (лютропін, ЛГ)

Лютропін - це глікопротеїн, який секретується гонадотропними клітинами аденогіпофізу. Продукція цього гормону регулюється гонадоліберином. З початку пубертатного періоду ЛГ (разом з ФСГ) регулює синтез та секрецію статевих гормонів та гаметогенез.

ЛГ стимулює секрецію прогестерону клітинами жовтого тіла та тестостерону клітинами Лейдега.

Лютропін має специфічні рецептори на плазматичній мембрані клітин-“мішеней” і реалізує свою дію через цАМФ. цАМФ активує:

- 1) перетворення ацетату в сквален (попередник синтезу холестеролу);
- 2) утворення 2альфа-гідроксихолестеролу із холестеролу (це необхідний етап при синтезі прогестерону і тестостерону).

Синтез ЛГ регулюється за принципом зворотного зв'язку через дію естрогенів. Залежний від естрадіолу пік секреції лютропіну у середині менструального циклу індукує овуляцію у жінок. ЛГ необхідний для підтримки жовтого тіла, яке поряд з естрадіолом починає виробляти прогестерон. У чоловіків ЛГ підвищує утворення тестостерону, який разом з ФСГ стимулює сперматогенез.

Системні ефекти гормону включають розвиток вторинних статевих ознак, розвиток та підтримку простати сім'явиносних протоків та сім'яних міхурців.

У хворих полікістозом яєчників (синдром Штейна-Левенталя) спостерігається підвищений рівень ЛГ, продукція андрогенів, зниження фертильності, збільшення маси тіла та підвищений ріст волосся на тілі та лиці.

Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) - це один з трьох гонадотропінів (поряд з ЛГ і хоріонічним гонадотропіном). За хімічною будовою це глікопротеїн, молекула якого складається з двох субодиниць (α і β). Біологічні властивості ФСГ визначаються лише β -субодиницею.

У жінок фолітропін стимулює розвиток фолікулів до моменту овуляції і інтестинальної тканини яєчників, що призводить до підсилення секреції жіночих статевих гормонів - естрогенів.

У чоловіків ФСГ стимулює розвиток сім'яних канальців, підсилює сперматогенез і секрецію чоловічих статевих гормонів - андрогенів.

Свою дію ФСГ реалізує разом з ЛГ і поряд з цим підвищує чутливість статевих залоз до лютропіну. Регуляція синтезу і секреції ФСГ здійснюється під впливом відповідного релізінг-гормону гіпоталамусу - фоліберину. Крім того концентрація ФСГ залежить від вмісту в крові андрогенів і естрогенів (при підвищенні їх концентрації секреція ФСГ знижується - реалізується принцип негативного зворотного зв'язку). Синтез ФСГ інгібується також специфічним білковим гормоном статевих залоз - інгібіном.

Хоріонічний гонадотропін (гонадотропний гормон плаценти) - це глікопротеїн, який складається з двох субодиниць. Він має активність як лютропіну, так і фолікулостимулювального гормону. Але ж перша його активність переважає над другою. Крім того лютеїнізуюча активність цього гормону набагато вища ніж у "звичайного" лютропіну гіпофіза.

У невагітних жінок хоріонічний гонадотропін відсутній. Але він може продукуватися різними злоякісними пухлинами.

Хоріонічний гонадотропін:

- 1) відповідає за функціонування жовтого тіла в період вагітності;

- 2) стимулює секрецію значної кількості прогестерона жовтим тілом;
- 3) стимулює продукцію естрогенів фолікулярним апаратом яєчників;
- 4) підвищує секрецію глюкокортикоїдів (що є важливим механізмом адаптації вагітних до стресу);
- 5) підтримує функціонування плаценти.

При введенні цього гормону, в організмі людини стимулюється овуляція у жінок і сперматогенез у чоловіків, підсилюється розвиток статевих органів і вторинних статевих ознак.

Фармацевтична промисловість випускає значну кількість препаратів, що містять хоріонічний гонадотропін; ці препарати використовують у медицині при зниженій функції статевих залоз у чоловіків і жінок, які обумовлені порушенням функціонування гіпоталамуса і гіпофіза. Але використання цих препаратів у значних дозах може призвести до порушень функціонування статевих органів у чоловіків і жінок.

В онкології визначення хоріонічного гонадотропіни в сироватці крові використовують для діагностики хоріокарциномиї (наявний в 100% випадків), ембріональної карциномиї (60%), злоякісних пухлинах товстого і прямого кишечника та деяких інших.

III - похідні ПОМК

АКТГ (адренокортикотропний гормон, кортикотропін) - гіпофізарний гормон, який утворюється в результаті процесингу білка попередника - ПОМК (проопіомеланокортину), який є попередником для деяких інших пептидних гормонів гіпофізу. Синтез АКТГ в кортикотропінових клітинах аденогіпофізу та секреція АКТГ контролюється кортиколіберином (кортикотропін-релізінг фактором - CRF).

Кортикотропін стимулює синтез і секрецію гормонів кори наднирників - глюкокортикоїдів (кортизолу, кортизону, кортикостерону), при цьому спостерігається незначна стимуляція синтезу прогестерону, андрогенів і естрогенів. У деякій мірі

кортикотропін стимулює секрецію мінералокортикоїдів і катехоламінів, але для названих гормонів цей механізм регуляції секреції не є основним.

Дія АКТГ на кору наднирників може носити довготривалий (хронічний) та короткотривалий характер.

При довготривалому впливі АКТГ на наднирники в них підсилюється кровоток, стимулюється синтез білків, робота ферментів стероїдогенезу, відбувається ріст залози. При великих концентраціях АКТГ відбувається ріст залози, при дефіциті - зменшення і атрофія.

Короткотривалий ефект АКТГ на кору наднирників зв'язаний з секрецією кортизолу, а саме гормон стимулює:

- 1 Захоплення ліпопротеїнів низької щільності.
- 2 Гідролізу ефірів холестеролу, які депонуються в корі наднирників, та підвищення кількості вільного холестеролу.
- 3 Транспорту холестеролу в мітохондрії.
- 4 Зв'язування холестеролу з ферментами та перетворення його в прегненолон.

Кортикотропін також діє на периферичні тканини.

- 1 Підвищує чутливість тканини до дії гормонів кори наднирників (глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів).
- 2 Активує ліполіз в жировій тканині шляхом дії безпосередньо на аденілатциклазу адипоцитів.

Встановлено, що АКТГ та його фрагменти впливають на мотивацію, пам'ять, процеси навчання.

Ліпотропін (β - та γ -)

Ліпотропні гормони утворюються в результаті розщеплення попередника - ПОМК (проопіомеланокортину).

β -Ліпотропін утворюється в кортикотропах передньої частки гіпофіза: при стимуляції кортикотропін-релізінг-гормоном синтезуються ендопептидази, які розщеплюють ПОМК.

γ -Ліпотропін утворюється в меланотропах середньої частки гіпофізу: при стимуляції дофаміном активується синтез відповідних ендопептидаз, які гідролізують ПОМК.

Біологічна роль β - та γ -ліпотропінів полягає в тому, що вони підсилюють ліполіз в адипоцитах, зменшують синтез та відкладення триацилгліцеролів.

Меланоцитстимулювальний гормон (меланотропін, МСГ)

Виділяють три типи МСГ (α -, β -, γ -), які утворюються при частковому протеолізі ПОМК.

Гормон стимулює розмноження меланоцитів шкіри та підсилює синтез меланоцитами чорного пігменту - меланіну. Саме тому γ -МСГ підсилює пігментацію шкіри, підвищує стійкість шкіри до ультрафіолетового випромінювання.

α - і β -МСГ мають високу ліпотропну активність (стимулюють ліполіз в жировій тканині). α -МСГ також бере участь в терморегуляції і має незначну стероїдогенну активність.

Опіїдні пептиди

Це група природних пептидів, які за дією схожі до опіатів (морфін, кодеїн та інші) і зв'язуються з опіатними рецепторами організму. Існує декілька структурних родин цих сполук, які містять енкефаліни та ендорфіни, а також менш відомі - групи динорфіну.

Ці пептиди мають широкий спектр регуляторної активності та знайдені в різних тканинах - як в мозку, так і в периферичних тканинах (статевих залозах, кишечнику та інш.). Вони діють як нейротрансмітери та/або нейромедіатори.

Більшість опіїдів утворюються з білкових попередників (проопіомеланокортину, продинорфіну та проенкефаліну) в результаті часткового протеолізу цих молекул.

Регуляторний вплив опіїдних пептидів здійснюється, як правило, за участі інших пептидів і низькомолекулярних субстанцій (ГАМК, глютамат, ацетилхолін, дофамін).

Ці пептиди діють на клітини через систему фосфоліпази С.

Фізіологічні функції цих пептидів:

- 1) знеболювальна дія;
- 2) протишоковий ефект;
- 3) антистресова дія;

- 4) пригнічення функцій гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі на всіх рівнях;
- 5) зниження апетиту;
- 6) зниження тонуусу симпатичної нервової системи;
- 7) гальмування секреторної активності та перистальтики ШКТ;
- 8) мотивація задоволення.

Одним з найважливіших енкефалінів є мет-енкефалін, який утворюється тільки у жінок (в процесі шопінгу, сексу, поїдання шоколаду), має також анальгезивний ефект.

Менш відомі опіюідні пептиди - це: динорфін та споріднені пептиди, які беруть участь в регуляції артеріального тиску, генералізованих та локальних нейрогенних процесах; визначають спадкову схильність до алкоголізму.

5.2.2 Гормони задньої частки гіпофіза (гормони нейрогіпофізу)

Нейрогіпофізарні гормони утворюються в гіпоталамусі, транспортуються по аксону в комплексі з специфічним білком - нейрофезіном у задню частку гіпофізу (нейрогіпофіз), де депонується та секретується у кров.

Нейрогіпофізарні гормони - це вазопресин і окситоцин.

Вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ) - це пептидний гормон, серед великої кількості ефектів якого виділяють два основні:

- контроль водного балансу в організмі (антидіуретична дія);
- підтримка артеріального тиску (сильна вазоконстрикторна дія).

Вазопресин (та його аналоги також) беруть участь у процесах навчання та пам'яті.

Антидіуретична дія - найважливіша функція АДГ. Основною "мішенню" АДГ є клітини дистальних каналців і збірних трубочок нирок. У мембрані цих клітин є рецептори, які спряжені з аденілатциклазою.

Приєднання АДГ до рецепторів активує аденілатциклазу і цАМФ, який утворюється, стимулює збільшення кількості

каналів для води в мембранах каналців і трубочок. Це забезпечує пасивну реабсорбцію H_2O .

Основним стимулом для секреції АДГ є підвищення осмолярності позаклітинної рідини. Оскільки основним катіоном цієї рідини є Na, осмолярність позаклітинної рідини визначається головним чином його концентрацією.

Регуляція секреції АДГ зв'язана з функціонуванням ренін-ангіотензинової системи. При гіповолемії (зменшення об'єму крові в організмі, яке виникає внаслідок втрати Na і H_2O) відбувається стимуляція ренін-ангіотензинової системи, утворення ангіотензину II, який у свою чергу стимулює секрецію АДГ. Крім того стимуляторами секреції АДГ є простагландин E_2 , нікотин, барбітурати, гістамін, ацетилхолін тощо. Інгібують секрецію АДГ передсердний натрійуретичний гормон, алкоголь тощо.

У разі відсутності АДГ кількість водневих каналів знижена і епітелій практично немає проникливості до H_2O , тому з організму виводиться велика кількість гіпотонічної сечі.

Порушення секреції або дії АДГ призводить до розвитку *нецукрового діабету*, який характеризується виділенням великого об'єму розведеної сечі - гіпотонічна поліурія. Діагностичні критерії нецукрового діабету:

- кількість сечі більш ніж 30 мл/кг/добу;
- осмолярність менш ніж 300 мосм/кг;
- питома вага менш ніж 1,010.

Окситоцин - це потужний гормон, який утворюється в передніх ядрах гіпоталамуса, депонується в нейрогіпофізі, куди транспортується за допомогою специфічного білка - переносника нейрофізину.

Цей гормон виконує в організмі функції, які зв'язані з пологами та лактацією. Він стимулює скорочення міометрію матки та міоепітеліальних клітин молочної залози. Окситоцин стимулює також секрецію пролактину. Цей пептид має відношення до фіксації пам'яті; разом з калікреїн-кініновою

системою бере участь в регуляції натрійурезу (має слабкий вазопресиноподібний антидіуретичний ефект).

Знайдений вплив окситоцину на психоемоційну сферу чоловіків і жінок. Він викликає більш доброзичливе відношення з іншими людьми, дозволяє вірити словам конкретної людини. Крім того, він здатний заспокоювати чоловіків і жінок під час сварок (через зниження рівня гормону стресу кортизолу).

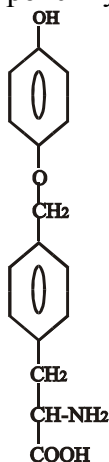
6 Гормони периферичних залоз

6.1 Гормони щитоподібної залози

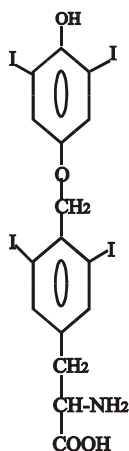
У щитоподібній залозі синтезуються:

- 1) *тиреοїдні гормони* (T_4 - тироксин, T_3 - трийодтиронін)
- 2) *кальцитонін* (який буде розглянутий в розділі з регуляції кальцій-фосфорного обміну)

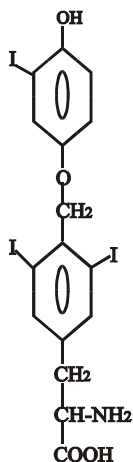
Тиреоїдні гормони - це похідні амінокислоти тирозину (Тир). Конденсація двох молекул Тир призводить до утворення L-тироніну, який є попередником в синтезі T_3 (трийодтироніну) і T_4 (тироксину):



Тиронін



L-тироксин
(3, 5, 3', 5' -
тетрайодтиронін), T_4



L-трийодтиронін
(3, 5, 3' - трийодтиронін),
 T_3

Показано, що найбільшу біологічну активність має 3, 5, 3' - трийодтиронін - T_3 . Вважають, що T_3 - це не лише гормон, який секретується, але й є активною формою T_4 у периферичних тканинах.

Синтез тиреоїдних гормонів

Клітини фолікулярного епітелію постійно синтезують колоїдний білок - тиреоглобулін (глікопротеїн). Для синтезу T_3 і T_4 потрібен йод, який в формі I^- всмоктується в шлунку і кишечнику. Тиреоцити захоплюють йод з плазми крові і концентрують його. За добу залоза поглинає ≈ 120 мкг йоду. Не менше як 80 мкг йоду використовується за добу на синтез тиреоїдних гормонів. На наступному етапі йод із іонної форми переводиться в зв'язану з тиреоглобуліном форму. Цей процес каталізує фермент тиреоїдна пероксидаза. Під дією цього ферменту йод зв'язується з залишками тирозину в тиреоглобуліні. Кожний четвертий залишок Тир йодується. Утворюються моно- і дийодтирозини (МИТ і ДИТ).

На наступному етапі відбувається конденсація йодтирозинових залишків - утворюються T_3 і T_4 , які знаходяться в структурі колоїдного білка. T_4 є результатом конденсації двох залишків ДИТ, T_3 - МИТ і ДИТ.

Після секреції в кров, більша частина гормонів зв'язується з транспортним білком - тироксин-зв'язуючим глобуліном (фракція α -глобулінів). Він зв'язує 75% T_4 і 80% T_3 . Приблизно 15% T_4 зв'язується з іншим транспортним білком крові - транстиретином (фракція преальбумінів). Біля 10% T_4 зв'язано з альбуміном.

У зв'язаному вигляді ці гормони неактивні.

Лише 0,02% T_4 і 0,3% T_3 залишаються вільними - це активна фракція гормонів. Вільні гормони T_3 і T_4 досягають клітин-“мішеней” і діють на рецептори. T_4 в клітинах повністю перетворюється в T_3 .

Вважають, що деякі ефекти тиреоїдних гормонів зумовлені їх дією на рецептори плазматичної мембрани (стимуляція транспорту амінокислот, активація K^+ - Na^+ -АТФ-ази). Доведена

наявність мітохондріальних рецепторів до T_3 і T_4 . Але найбільш важливими є ядерні рецептори, які сприймають виключно T_3 .

Рецептори до тиреоїдних гормонів присутні практично в усіх клітинах організму (найменша чутливість до тиреоїдних гормонів у спленоцитів і сім'яників).

Катаболізм тиреоїдних гормонів відбувається в основному в печінці. T_3 і T_4 перетворюються в МИТ і ДИТ, які потім дейодуються під дією дейодиназ. Йод, який вивільняється знову може використовуватися щитовидною залозою.

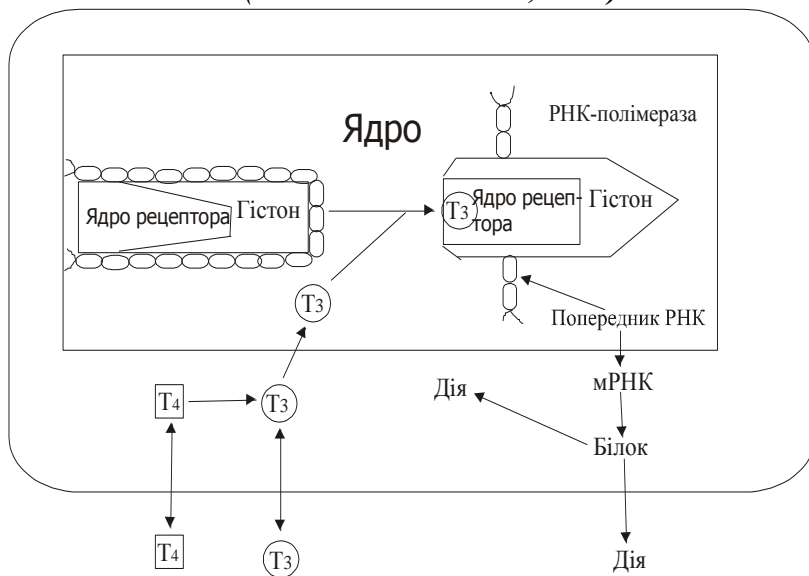
Біохімічні ефекти тиреоїдних гормонів

У фізіологічних дозах тиреоїдні гормони є анаболічними. У токсичних дозах - катаболічними.

Тиреоїдні гормони мають такі біохімічні ефекти:

- 1 Підсилюють поглинання амінокислот, глюкози, калію і виведення натрію, кальцію, фосфору.
- 2 Стимулюють синтез білка за рахунок активації аміноацил-тРНК-синтетазної, пептидилсинтетазної і транслоказної реакцій.
- 3 Підсилюють аеробне окиснення (в токсичних фармакологічних дозах спостерігається роз'єднування окисного фосфорилювання).
- 4 Прискорюють всмоктування і окиснення глюкози, розпад глікогену (таким чином - це гіперглікемічні гормони) - контрінсулярна дія.
- 5 Стимулюють ліполіз, окиснення жирних кислот, зменшують синтез холестеролу, індукують рецептори ЛПНЩ.
- 6 Активують біосинтез диференційованих протеїнів в ЦНС, скелеті, гонадах та інших тканинах; стимулюють синтез міозину в міокарді; підсилюють синтез сечовини.
- 7 Активують синтез пуринових і піримідинових нуклеотидів, ДНК і РНК.
- 8 Стимулюють вивільнення інсуліну, глюкагону, соматостатину. Підвищують печінковий катаболізм стероїдів. Активують синтез кортикостероїдів. Гальмують синтез катехоламінів, ТТГ і тироліберину.
- 9 Підвищують добові потреби у більшості вітамінів.

Механізм дії тиреоїдних гормонів (по Baxter і співавт., 1979)



Порушення секреції тиреоїдних гормонів

Гіпертиреоз (тиреотоксикоз) виникає внаслідок підвищення утворення тиреоїдних гормонів. Існує значна кількість випадків цієї патології, більша частина з яких зв'язана з хворобою фон Базедова (синоніми: хвороба Грейса, хвороба Паррі, хвороба Флаяні), що є результатом утворення тиреоїд-стимулювального імуноглобуліну (IgG). Цей імуноглобулін активує рецептори до ТТГ, що призводить до надмірної неконтрольованої продукції Т₃ і Т₄.

Гіперпродукція тиреоїдних гормонів сприяє підсиленню основного обміну. У цьому стані виникає негативний азотистий баланс, який є результатом підсилення катаболізму білків; в сечі з'являється креатин.

При довготривалому тиреотоксикозі може порушуватися білкова основа кісток, що супроводжується їх демінералізацією

(підвищується виділення кальцію з сечею і калом при нормальному вмісті в крові).

У тканинах організму підвищується окиснення вуглеводів, що призводить до зменшення вмісту глікогену в печінці та інших тканинах. У результаті розвивається стеатоз печінки (жирова інфільтрація).

У деяких випадках при тиреотоксикозі спостерігається помірна гіперглікемія і глюкозурія. Це зв'язують з активацією інсулінази (інактивує інсулін), що призводить до дефіциту інсуліну. Крім того, при гіпертиреозі підсилюється всмоктування глюкози в кишечнику, що супроводжується підвищенням рівня глікемії. Тому недостатність інсуліну може бути результатом виснаження β -клітин підшлункової залози на фоні підсилення окиснення вуглеводів.

При гіпертиреозі порушується білоксинтезуюча функція печінки і тому в крові спостерігається гіпоальбумінемія. Підсилюється ліполіз і, таким чином, в крові зростає концентрація вільних жирних кислот (що також сприяє жировій інфільтрації печінки).

У крові знижується вміст холестеролу. Це зв'язано з підсиленням його окиснення під дією високих доз тиреоїдних гормонів.

Гіпотиреоз - це клінічний синдром, який виникає внаслідок недостатньої функції щитовидної залози або зниження дії T_3 і T_4 на клітини-"мішені" або їх дефіциту.

При гіпотиреозі знижується основний обмін, а також швидкість інших процесів, які залежать від тиреоїдних гормонів:

- знижується синтез і катаболізм білків, жирів і вуглеводів;
- у сироватці крові зменшується вміст альбумінів і збільшується - глобулінів (за рахунок α_2 -, β -глобулінів, іноді γ -глобулінів);
- гальмується розпад холестеролу, тому спостерігається гіперхолестеринемія;
- у сироватці крові збільшується вміст ТАГ і, в меншій мірі, фосфоліпідів;

- рівень глюкози в крові може бути нормальним, або в деякій мірі знижений; тип глікемічної кривої при цукровому навантаженні буде свідчити про гальмування всмоктування глюкози в кишечнику.

Ендемічний зоб - зустрічається в місцевостях з дефіцитом йоду у воді і продуктах харчування. Дефіцит йоду - це найбільш поширена причина зоба. У здорової людини добова потреба в йоді становить 120-300 мкг/добу. При споживанні людиною менш ніж 100 мкг/добу виникає зоб (компенсаторне збільшення щитоподібної залози).

Якщо дитина не отримує достатню кількість йоду з їжею гіпотиреоз може призвести до *кретинізму* - незворотному порушенню фізичного і психічного розвитку. У дорослих такий стан може призвести до розвитку *мікседеми*, яка супроводжується порушенням поведінки і розумової активності з переважанням реакцій гальмування, апатії, зниженням інтелекту. У разі мікседеми дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до зменшення продукції передсердного натрійуретичного гормону. Тому створюється тенденція до затримки натрію і води в організмі.

Рівень T_3 і T_4 в крові при кретинізмі і мікседемі завжди знижений, вміст ТТГ - підвищений.

6.2 Гормони підшлункової залози

Основна маса (60-70%) острівкової тканини підшлункової залози - це β -клітини, які продукують інсулін. В α -клітинах утворюється глюкагон; d -клітини секретують соматостатин (регулює вивільнення інсуліну і глюкагону), секретин (стимулює екзокринну функцію підшлункової залози) та інші.

Інсулін

Інсулін - це дволанцюговий поліпептид, який складається з 51 амінокислотного залишку і має молекулярну масу 6 кДа. Короткий ланцюг А містить 21 залишок амінокислот, ланцюг В - 30 залишків. Ці ланцюги з'єднані двома дисульфідними містками.

Інсулін синтезується у вигляді препрогормону - препроінсуліну. У результаті відщеплення від препроінсуліну N-кінцевої сигнальної послідовності утворюється проінсулін, який має таку будову:



Далі в результаті ферментативних перетворень вирізається С-пептид і утворюється біологічно активна молекула інсуліну, в якій В- і А-ланцюги з'єднані двома S-S - зв'язками.

Інсулін секретується у кров, де його період напівжиття становить 3-5 хв. Процеси біосинтезу і секреції - це енерго-залежні процеси.

Крім того, в стимуляції біосинтезу бере участь цАМФ, який утворюється з АТФ у β -клітинах. Аденілатциклаза, яка каталізує цю реакцію, є важливою в системі відповіді β -клітин на підвищення концентрації глюкози в крові.

Крім глюкози секрецію інсуліну стимулюють фруктоза, маноза, рибоза, амінокислоти (лейцин, аргінін, лізин), вільні жирні кислоти, кетонові тіла, глюкагон, секретин; навпаки, адреналін і норадреналін блокують його секрецію.

Метаболічні перетворення інсуліну відбуваються в печінці, нирках і плаценті.

Основний фермент, який інактивує інсулін - інсуліназа.

Залежність від інсуліну різних тканин неоднакова. ЦНС, наднирники, гонади, око - це інсуліннезалежні - вони поглинають глюкозу з крові незалежно від концентрації інсуліну. М'язи, адипоцити, сполучна тканина, клітини крові, імунної системи - інсулінзалежні. Печінка, нирки, серце і деякі інші органи мають середнє значення інсулінзалежності.

Біологічна дія інсуліну

Інсулін задіяний в регуляції практично всіх видів обміну - метаболізму вуглеводів, ліпідів і білків.

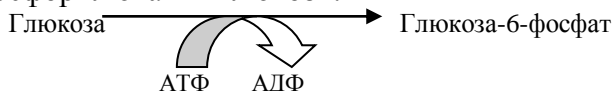
Вплив на обмін вуглеводів

Регуляторна дія інсуліну призводить до зниження концентрації глюкози в крові - це гіпоглікемічний гормон. Механізмів, які беруть участь в зниженні рівня глюкози, декілька:

1 Інсулін стимулює поглинання глюкози тканинами (жировою тканиною, м'язами та інш.). Виключенням є печінка: інсулін не має прямої дії на проникнення глюкози в гепатоцити.

Стимуляція транспорту глюкози через мембрани відбувається за рахунок підвищення кількості білків-переносників для глюкози (під дією інсуліну відбувається їх перенесення з цитозолу, де вони неактивні, на поверхню клітини). Це посилює процес полегшеної дифузії глюкози.

У гепатоцитах інсулін не стимулює полегшеної дифузії глюкози, але її потік підсилюється непрямим шляхом. Інсулін індукує синтез глюкокінази. Цей фермент каталізує фосфорилювання глюкози:



Таким чином, концентрація вільної глюкози в гепатоцитах дуже низька, що забезпечує проникнення глюкози шляхом простої дифузії по градієнту концентрації.

2 Інсулін стимулює внутрішньоклітинну утилізацію глюкози. Існує декілька шляхів:

- інсулін підсилює гліколіз за рахунок підвищення активності і кількості ключових ферментів цього процесу - глюкокінази/гексокінази, фосфофруктокінази, піруваткінази;
- інсулін бере участь в активації ферментів аеробного катаболізму глюкози - піруватдегідрогеназного і α -кетоглутаратдегідрогеназного комплексів. Це призводить до підсилення продукції АТФ;
- під дією інсуліну гальмується активність глюкозо-6-фосфатази - ферменту, який каталізує перетворення глюкозо-6-фосфату у вільну глюкозу. Цей фермент присутній у

печінці (але не в м'язах). Таким чином глюкоза утримується в печінці (плазматична мембрана є непроникливою для глюкозо-6-фосфату);

- в жировій тканині інсулін стимулює аеробний катаболізм глюкози і пентозо-фосфатний шлях, які постачають субстрати для ліпогенезу (ацетил-КоА, НАДФН·Н⁺, АТФ, гліцерол-3-фосфат);
- у м'язах і печінці інсулін стимулює синтез глікогену шляхом активації глікогенсинтази. Паралельно гормон інгібує активність глікогенфосфорилази, яка є основним ферментом глікогенолізу. Активація глікогенезу і інгібування глікогенолізу забезпечується дією інсуліну на активність фосфодіестерази. Цей фермент каталізує розщеплення цАМФ. При зниженні концентрації цАМФ процес розпаду глікогену гальмується, а синтез глікогену активується;
- під дією інсуліну пригнічується глюконеогенез. Це відбувається за рахунок інгібування фосфоенолпіруваткарбоксикінази (ФЕПМК), яка каталізує перетворення оксалоацетату в фосфоенолпіруват. Інсулін інгібує транскрипцію гена, який кодує мРНК для ФЕПМК.

Таким чином, вплив інсуліну на метаболізм глюкози полягає в стимуляції процесів, які направлені на зниження концентрації глюкози в крові (транспорт через плазматичні мембрани, катаболізм глюкози, глікогенез) і інгібування метаболічних шляхів, які продукують глюкозу (глікогеноліз, глюконеогенез). У результаті реалізується гіпоглікемічна дія інсуліну.

Регуляція рівня глюкози в крові інсуліном



Вплив на обмін ліпідів

Інсулін має анаболічну дію на метаболізм ліпідів, що проявляється в стимуляції ліпогенезу і інгібуванні ліполізу.

У жировій тканині активація ліпогенезу під впливом інсуліну зв'язана з стимуляцією катаболізму глюкози. Під впливом інсуліну в адипоцитах активуються аеробний катаболізм глюкози, який постачає ацетил-КоА, АТФ і діацилгліцерол (який перетворюється в гліцерол-3-фосфат) для синтезу ТАГ. Крім того, інсулін активує ключові ферменти ПФШ і, таким чином, продукцію НАДФН·Н⁺ для ліпогенезу.

Інсулін також бере участь в активації ключового ферменту синтезу жирних - *ацетил-КоА-карбоксилази*.

Поряд із стимуляцією ліпогенезу, інсулін є потужним інгібітором ліполізу в жировій тканині і печінці. Пригнічення гідролізу ТАГ відбувається в двох напрямках:

- активується фосфодіестераза, яка знижує концентрацію цАМФ (цАМФ запускає каскад ліполізу);
- активуються фосфатази, які дефосфорилують гормончутливу ліпазу і цАМФ-залежну протеїнкіназу. У результаті ці ферменти переводяться в неактивний стан (ліполіз гальмується).

Крім того, інсулін активує ліпопротеїнліпазу, яка каталізує гідроліз ТАГ в складі ЛПДНЩ з переходом жирних кислот в адипоцити. Така дія інсуліну призводить до зниження вмісту вільних жирних кислот в крові.

Вплив на обмін білків

Інсулін має анаболічну дію на обмін білків. Його ефекти в цьому виді обміну полягають в такому:

- стимулює поглинання міоцитами нейтральних амінокислот;
- впливає на синтез білків на рівні трансляції (насамперед через синтез рРНК).

Відомо, що інсулін впливає на кількість і активність близько 50 білків у різних тканинах. Як було вже зазначено, під дією інсуліну пригнічується або підсилюється синтез ключових ферментів низки метаболічних процесів. Так, під дією інсуліну знижується швидкість синтезу мРНК для ФЕПМК. Це не єдиний приклад. Інсулін впливає на синтез багатьох специфічних мРНК

(у печінці, жировій тканині і в м'язах). Доведений вплив інсуліну на транскрипцію генів альбуміну.

Механізм дії інсуліну

Дія інсуліну починається з його зв'язування з специфічним глікопротеїновим рецептором на плазматичній мембрані (кількість рецепторів досягає 20 000 на клітину). Після цього ефекти гормону можуть проявлятися або через декілька хвилин (вплив на транспорт субстратів, активність ферментів), або через декілька годин (вплив на синтез білка і нуклеїнових кислот).

При функціонуванні рецепторів інсуліну існує цікавий ефект, який має назву *інтерналізація*. Вважають, що вона необхідна для регуляції кількості рецепторів на поверхні клітини. Інтерналізація відбувається після зв'язування інсуліну з рецептором і полягає в проникненні інсулін-рецепторного комплексу в клітину шляхом ендоцитозу. В умовах високого вмісту інсуліну в плазмі, наприклад при ожирінні, за рахунок саме інтерналізації кількість інсулінових рецепторів знижується і чутливість тканин-“мішеней” до інсуліну зменшується. Така “знижуюча” регуляція частково пояснює інсулінорезистентність при ожирінні і цукровому діабеті II типу.

Незважаючи на те, що механізми дії інсуліну вивчаються понад 60 років, природа внутрішньоклітинного сигналу, залишається невідомою.

Вивчення сигнального механізму дії гормону привела до гіпотези про ключову роль аденілатциклазної системи в реалізації дії інсуліну.

Сигнальний ланцюг має таку структуру:

Рецептор → тирозинкіназа → G_i -білок → фосфатидилінозитол-3-кіназа → протеїнкіназа C → протеїнкіназа A

За цією гіпотезою рецептор інсуліну поєднує властивості рецепторів і ферментів - тирозинкіназ. Домен рецептора, який знаходиться на поверхні клітини зв'язує гормон. Рецепторний домен через гідрофобний трансмембранний домен поєднаний з

внутрішньоклітинною ділянкою рецептора. Внутрішньоклітинний домен є протеїнкіназою, яка забезпечує фосфорилування білків за залишками тирозину - це тирозинкіназа.

Аналогічну структуру мають рецептори пептидних факторів росту (ФРЕ - фактор росту епідермісу, ФРФ - фактор росту фібробластів, ТФР - тромбоцитарного фактора росту). Особливістю структури всіх цих рецепторів є наявність не менш як одного залишку Тир, який може аутофосфорилуватися, що є важливим в регуляції активності каталітичного домену.

У ланцюгу, що був зображений вище і який ілюструє можливий механізм дії, важливим етапом є фосфорилування фосфорилази С, яка запускає фосфоінозитидну систему вторинних посередників. Але остаточно питання про вторинні месенджери для інсуліну не з'ясовано.

Існує точка зору, що рістстимулюючий ефект інсуліну реалізується через цАМФ таким чином. цАМФ, який утворюється, активує цАМФ-залежну протеїнкіназу. Активованій фермент транспортується в ядро, де здійснює фосфорилування і таким чином активацію фактора транскрипції GREB. Цей фактор індукує експресію цАМФ-залежних генів, що в результаті сприяє клітинній проліферації. Вважають, що цей механізм запускається через рецептор тирозинового типу.

У інсулінчутливих клітинах є потужна антисигнальна система, яка здатна блокувати або зменшувати наслідки взаємодії інсуліну з рецептором. До неї належить білок, який синтезується в адипоцитах і клітинах імунної системи - кахексин. Цей білок знижує активність тирозин-кінази в першу чергу в міо- і ліпоцитах.

Деякі біохімічні аспекти цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) - це клінічний синдром, який зумовлений абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю (інсулінзалежний цукровий діабет (ІЗД) - діабет I типу і інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЗД) - діабет II типу).

Особливості метаболізму у хворих на обидві форми ЦД мають значну кількість спільних рис тому, що зумовлені недостатньою дією інсуліну на клітини-“мішені”.

Обмін вуглеводів при цукровому діабеті:

- 1 Знижується кількість білка - переносника глюкози GluT₄ на поверхні клітин - гальмується поглинання глюкози тканинами.
- 2 У печінці, м'язах і жировій тканині знижується активність гексокінази (глюкокінази), що призводить до зниження концентрації глюкозо-6-фосфату. Це є одним з факторів пригнічення гліколізу і ПФШ.
- 3 Гальмується активність ключових ферментів гліколізу і ПФШ.
- 4 Підсилюється глікогеноліз і гальмується глікогенез, утворюється вільна глюкоза, яка надходить у кров.
- 5 Активуються ферменти глюконеогенезу, що також сприяє підвищенню рівня глікемії.
- 6 Знижується аеробний катаболізм глюкози.

Результатом всіх вищевказаних змін є розвиток гіперглікемії. При підвищенні концентрації глюкози в крові до 8-10 ммоль/л (нирковий поріг) починається глюкозурія. Це викликає осмотичний діурез - у хворого розвивається поліурія (до 8-12 л/добу).

Ліпідний обмін при діабеті

При ЦД підсилюється ліполіз в жировій тканині, що є результатом переважної дії контрінсулярних гормонів. Вільні жирні кислоти (ВЖК) виходять в кров, де їх вміст вищий за норму. Надмірна кількість ВЖК надходить у печінку, тому при ЦД всіх типів це призводить до розвитку стеатозу (жирової інфільтрації печінки).

При ЦД зменшується кількість антиатерогенних ЛПВЩ. У крові також знижується активність ліпопротеїнази, що може стати причиною розвитку гіперліпопротеїнемії I типу (гіперхіломікронемія) і гіперліпопротеїнемії V типу. Вторинні гіперліпопротеїнемії здатні прискорити розвиток атеросклерозу і панкреатиту.

Зміни в ліпідному обміні сприяють підсиленню кетогенезу і зниженню утилізації кетонових тіл у позапечінкових тканинах. У результаті спостерігається розвиток кетонемії, кетонурії і кетоацидозу.

Обмін білків при ЦД

При ЦД знижується синтез білків, підсилюється їх катаболізм з використанням амінокислот, як субстратів для синтезу глюкози. Це призводить до негативного азотистого балансу, підсилення екскреції сечовини, розвитку гіпераміноацидурії і гіперазотурії.

6.3 Глюкагон

Глюкагон - це одноланцюговий пептид (29 амінокислотних залишків), який утворюється в α -клітинах острівкового апарату підшлункової залози, а також в ШКТ (в кишечнику поряд з глюкагоном є низка глюкагонподібних сполук, які близькі за структурою і деякими властивостями до глюкагону).

Глюкагон синтезується у вигляді великого попередника - проглюкагону, який підлягає частковому протеолізу і перетворюється в активний гормон.

У плазмі глюкагон знаходиться у вільному стані, нез'язаному з транспортними білками. Саме тому він має короткий період напівжиття ≈ 5 хв. Інактивація відбувається в печінці під дією ферменту, який відщеплює від N-кінця пептиду дві амінокислоти.

Секреція глюкагону подавляється глюкозою. На секрецію гормону також впливають інші сполуки, такі як амінокислоти, жирні кислоти і кетонові тіла, гормони ШКТ і нейромедіатори.

Механізм дії цього гормону - мембранно-цитозольний, через активацію аденілатциклази і утворення цАМФ.

Біохімічні ефекти глюкагону протилежні ефектам інсуліну (це контрінсулярний гормон). Цей гормон викликає потужну мобілізацію джерел енергії за рахунок активації катаболізму вуглеводів і ліпідів.

Вплив на обмін вуглеводів спрямований на підвищення концентрації глюкози в крові. Основна “мішень” дії глюкагону - печінка, де він:

- 1) стимулює розщеплення глікогену (активує глікогенфосфорилазу) і інгібує глікогенез (гальмує активність глікогенсинтази); глюкагон не впливає на глікогеноліз у м'язах;
- 2) підвищує інтенсивність глюконеогенезу. Це досягається через активацію синтезу ключового ферменту фосфоенолпіруваткарбоксикінази (ФЕПКС) - цАМФ підвищує швидкість транскрипції гену ФЕПКС.

Вплив глюкагону на обмін ліпідів полягає в активації ліполізу. В адипоцитах гормон активує гормончутливу ліпазу, що сприяє підвищенню вільних жирних кислот в крові. Ці жирні кислоти можуть бути використані як джерела енергії або перетворюватися в печінці в кетонові тіла. В умовах інсулінової недостатності цей механізм є суттєвим у розвитку кетонемії.

6.4 Гормони наднирників

6.4.1 Гормони мозкового шару наднирників

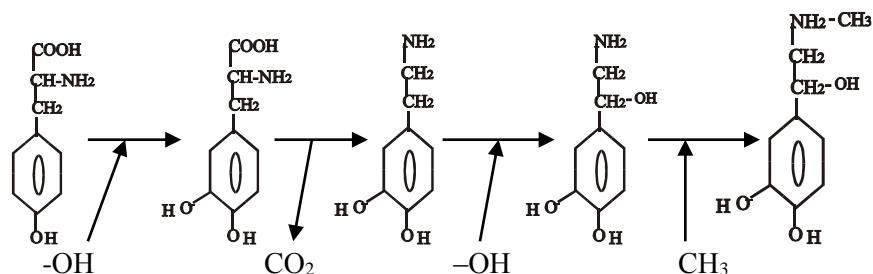
У хромафінній тканині мозкового шару наднирників утворюються катехоламіни (адреналін - 85%, норадреналін).

Адреналін (епінефрин) - гормон, який секретується в наднирниках при стресі (концентрація його в крові зростає в 4-5 разів) і є медіатором в деяких синапсах. Встановлено також, що при стресі вміст в крові норадреналіну, який має переважно медіаторні властивості також зростає.

Катехоламіни синтезуються з амінокислоти тирозину. Перетворення тирозину в норадреналін і потім в адреналін має чотири послідовні етапи:

- 1 Гідроксилування кільця (тирозин-гідроксилаза).
- 2 Декарбоксилування (ДОФА-декарбоксилаза).
- 3 Гідроксилування бічного ланцюга (дофамін-бета-гідроксилаза-ДБГ).
- 4 N-метилування (фенілетаноламін-N-метилтрансфераза).

Послідовність реакцій синтезу виглядає таким чином:



Тир ДОФА Дофамін Норадреналін Адреналін
(диоксифенілаланін)

Стадією, яка лімітує весь синтез є 1 - гідроксилювання Тир під дією тирозингідроксилази з утворенням ДОФА. У цьому ланцюгу реакцій також утворюється дофамін - катехоламін, який має переважно медіаторні властивості. Катехоламіни діють через два головні класи рецепторів: *альфа-адренергічні* і *бета-адренергічні*. Адреналін зв'язується з обома класами рецепторів. Норадреналін у фізіологічних концентраціях головним чином з альфа-рецептором.

Біохімічні ефекти адреналіну

Адреналін - це контрінсулярний гормон, дія якого спрямована насамперед на збільшення концентрації глюкози в крові. Крім того, цей гормон має катаболічну дію на обмін ліпідів.

Вплив адреналіну на обмін вуглеводів полягає в стимуляції глікогенолізу в печінці і м'язах. Це досягається шляхом активації глікогенфосфорилази. У м'язах відбувається розщеплення глікогену до глюкозо-6-фосфату і далі до лактату. У м'язах розщеплення глікогену до глюкози не відбувається, тому що відсутня глюкозо-6-фосфатаза (яка розщеплює глюкозо-6-фосфат до глюкози). У печінці в результаті глікогенолізу утворюється вільна глюкоза, яка надходить у кров, що призводить до підвищення рівня глікемії. Це має велике значення для забезпечення інших тканин паливом в умовах стресу.

Вплив адреналіну на обмін ліпідів полягає в стимуляції ліполізу в жировій тканині через активацію ключового ферменту цього процесу - ТАГ-ліпази. У результаті в крові підвищується вміст вільних жирних кислот, що є додатковим джерелом метаболічної енергії.

Таким чином, сумарний біохімічний ефект адреналіну - це підготовка до ситуацій, в яких організм використовує значну кількість метаболічної енергії.

В інактивації катехоламінів беруть участь два ферменти:

- 1) моноамінооксидаза (МАО) - мітохондріальний фермент;
- 2) катехол-О-метилтрансфераза - фермент цитозоля.

Найбільша активність цих ферментів спостерігається в печінці і нирках.

Визначення концентрації катехоламінів в крові є важливим діагностичним підтвердженням діагнозу феохромоцитом. Феохромоцитоми - це пухлини мозкового шару наднирників, які секретують катехоламіни у високих концентраціях. У 90% випадків ці пухлини доброякісні. Як правило ці пухлини секретують адреналін і норадреналін, але переважно норадреналін. Дуже рідко переважаючим катехоламіном є дофамін (для злоякісних пухлин). Крім катехоламінів ці пухлини можуть продукувати серотонін, АКТГ, соматостатин, опіюїдні пептиди, кальцитонін та інші, що перешкоджає встановленню діагнозу.

Для феохромоцитом характерні гіперглікемія і глюкозурія, порушується толерантність до глюкози.

Механізм дії адреналіну

Адреналін - це гормон, для якого було вперше встановлено наявність мембранно-цитозольного механізму дії. При дії гормону на α_2 - і β -адренорецептори активується аденілатциклаза і синтезується цАМФ - вторинний посередник адреналіну, який запускає каскад метаболічних змін.

У разі зв'язування адреналіну з α_1 -адренорецептором активується фосфоінозитидний механізм, в якому роль месенджерів виконують ІТФ, ДАГ і Ca^{2+} .

Мозковий шар наднирників також продукує деякі нейропептиди - нейротензин, мен-енкефалін, β -ендорфін.

6.4.2 Гормони кори наднирників

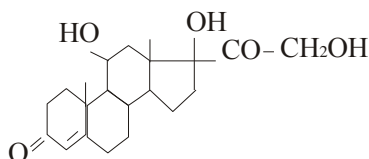
Гормони, які синтезуються наднирниками з холестеролу поділяються на три групи: прегнанові (C_{21}), андростанові (C_{19}) і естранові (C_{18}). До прегнанових стероїдів належать кортикостероїди і прогестини (які є проміжними метаболітами в синтезі багатьох стероїдних гормонів і це важливий стероїдний гормон яєчників і плаценти).

За біологічними властивостями кортикостероїди поділяють на:

- глюкокортикоїди;
- мінералокортикоїди.

Глюкокортикоїди

До глюкокортикоїдів належать кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дегідрокортикостерон. Найбільш активним є кортизол (гідрокортизон) і кортикостерон.



Кортизол

Після секреції в кров глюко- і мінералокортикоїди зв'язуються з білком транскортином (α -глобуліном, який синтезується в печінці). Мінералокортикоїди зв'язуються також з альбуміном. Лише 10% плазменних глюкокортикоїдів вільні і метаболічно активні. Активних вільних мінералокортикоїдів \approx 30%.

У печінці відбувається інактивація глюкокортикоїдів. У результаті утворюються метаболіти з малою гормональною активністю і кон'юговані сполуки стероїдних гормонів з

глюкуроновою і сірчаною кислотами. Більша частина їх екскретується нирками, менша з жовчю.

Глюкокортикоїди впливають на різні види метаболізму. Залежно від типу тканини вони можуть мати як анаболічну, так і катаболічну дію. Так, у печінці вони мають переважно анаболічний ефект, а в позапечінкових тканинах (ліпоїдній, м'язовій, сполучній) - це катаболічна дія.

Глюкокортикоїди беруть участь в регуляції обміну вуглеводів, білків, впливають на проникливість клітинних мембран для глюкози і амінокислот, мають протизапальну і десенсибілізуючу дію.

Участь в обміні вуглеводів

Глюкокортикоїди - це гіперглікемічні гормони, тобто їх дія направлена на збільшення концентрації глюкози в крові. Це забезпечується за рахунок того, що гормони:

1) активують глюконеогенезу, що реалізується за рахунок стимуляції і координації декількох механізмів:

- індукують синтез ключових ферментів глюконеогенезу, у тому числі і ФЕПКС;
- індукують синтез ферментів, які в печінці каталізують реакції катаболізму амінокислот з подальшим їх перетворенням в глюкозу;
- стимулюють у позапечінкових тканинах катаболізм білків, який є джерелом амінокислот для глюконеогенезу.

2) гальмують поглинання і утилізацію глюкози в позапечінкових тканинах.

У печінці глюкокортикоїди діють як анаболічні гормони. Вони стимулюють не лише глюконеогенез. Глюкокортикоїди підсилюють глікогенез. Це відбувається шляхом активації ключового фермента - глікогенсинтази.

Участь в обміні ліпідів

Глюкокортикоїди підвищують мобілізацію ТАГ із жирового депо. У результаті в крові зростає концентрація гліцеролу і вільних кислот, які використовуються як джерела енергії. Крім того, гліцерол є додатковим субстратом для глюконеогенезу. В

умовах інсулінової недостатності зростання концентрації ВЖК в крові є додатковим фактором, який стимулює кетогенез.

Надлишок глюкокортикоїдів стимулює ліполіз в одних частинах тіла (кінцівках) і ліпогенез - в інших (обличчя і тулуб)

Глюкокортикоїди здатні збільшувати ліполітичну дію соматотропіну і катехоламінів (пермісивний ефект глюкокортикоїдів). Крім того глюкокортикоїди мають незначну мінералокортикоїдну активність.

Участь в обміні білків

У печінці глюкокортикоїди мають анаболічний вплив на обмін білків і нуклеїнових кислот, в позапечінкових тканинах (м'язах, лімфоїдна, жирова, сполучна тканини) - катаболічний ефект. Молекулярний механізм анаболічної дії полягає в стимуляції транскрипції і відповідно трансляції специфічних білків (ферментів печінки, альбумінів плазми). Активація протеолізу білків у позапечінкових тканинах є джерелом амінокислот для синтезу глюкози в печінці і необхідна для активації саме глюконеогенезу.

Глюкокортикоїди беруть участь в функціонуванні захисних механізмів організму:

- 1) у високій концентрації (лікувальних дозах) гальмують імунологічну відповідь організму;
- 2) здатні гальмувати запальну реакцію. У фармакологічних дозах вони гальмують активність фосфоліпази A_2 . Цей фермент каталізує вивільнення арахідонової кислоти, яка є попередником синтезу простагландинів - гістогормонів - медіаторів запалення.

При аномальному збільшенні секреції глюкокортикоїдів виникає патологічний стан - хвороба (синдром) Іценко-Кушинга. Ця патологія розвивається при пухлинах надниркових залоз (синдром) або гіпофіза - підвищення продукції АКТГ (хвороба).

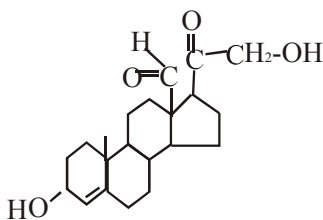
Основні прояви:

- 1) зниження толерантності тканини до глюкози;
- 2) гіперглікемія;
- 3) глюкозурія;

- 4) порушення ліпідного обміну - ожиріння з перевагою відкладання ліпідів у верхній частині тулуба, животі і обличчі;
5) затримка Na^+ і важка гіпертензія.

Мінералокортикоїди

Це важливі гормони, які регулюють водно-сольовий обмін. Мінералокортикоїди, які синтезуються в наднирниках - це альдостерон, 11-дезоксикортикостерон (ДОК), 18-оксикортикостерон. Найбільш активним є альдостерон, в нормі лише він надходить у кров.



Альдостерон

Цей гормон регулює баланс в організмі Na^+ , K^+ , Cl^- і води. Мішенями для альдостерону є клітини епітелію дистальних канальців нирок, в цитозолі і ядрі яких розташовані рецептори до гормону. При зв'язуванні альдостерону з рецепторами, комплекси, які утворюються, надходять в ядро і активують транскрипцію генів. Ці гени кодують інформацію про структуру транспортних білків плазматичних мембран епітелію канальців, які приймають участь в транспорті Na^+ .

Транспорт Na^+ - це енергозатратний процес і потребує енергії АТФ. Альдостерон підвищує активність ферментів мітохондрій, які беруть участь в продукції АТФ. У результаті підсилюється реабсорбція Na^+ і його протиіона з сечі в міжклітинну рідину і далі у кров.

Поряд з цим в обмін на Na^+ підсилюється екскреція в сечу з епітелію канальців K^+ .

Таким чином, альдостерон забезпечує затримку Na^+ , H_2O (яка утримується Na^+), Cl^- в організмі і втрату з сечею K^+ .

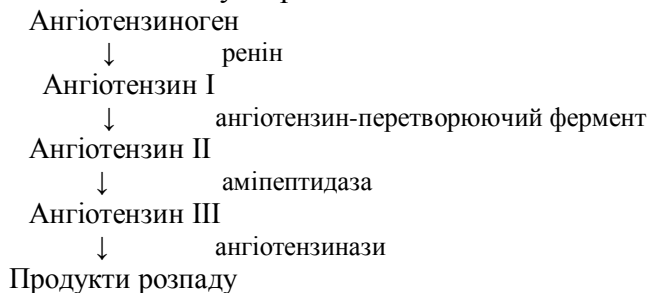
Альдостерон також має протизапальну дію.

Регуляція секреції мінералокортикоїдів

Основним регулятором продукції альдостерону є ренін-ангіотензинова система. У процесі регуляції секреції беруть участь також K^+ , Na^+ , АКТГ.

Ренін-ангіотензинова система

Ренін-ангіотензин-альдостероновий механізм забезпечує регуляцію кров'яного тиску і електролітного обміну. Основним гормоном, який бере участь в регуляції альдостерону є ангіотензин II. Схема його утворення наведена нижче.



За цією схемою ангіотензин II утворюється з ангіотензиногену - це α_2 -глобулін, який синтезується в печінці. Синтез ангіотензиногену підсилюють глюкокортикоїди і естрогени. Ангіотензиноген перетворюється в ангіотензин I під дією ферменту реніну, який синтезується в юкстагломерулярних клітинах нирок. Стимулами для виділення реніну є:

- 1) зниження кров'яного тиску;
- 2) втрата солей організмом;
- 3) зневоднення, втрата крові;
- 4) дія β -адренергічних агентів і простагландинів.

Під дією ангіотензин-перетворюючого ферменту (це гліко-протеїн, який знаходиться в легенях ендотеліальних тканинах і в плазмі крові) ангіотензин I перетворюється до ангіотензину II. З ангіотензину II утворюється ангіотензин III. У людини в плазмі крові концентрація ангіотензину II в 4 рази вища, ніж ангіотензину III. Тому саме ангіотензин II має основний вплив на

секрецію альдостерону. У реалізації молекулярного механізму дії ангіотензину II основна роль належить цАМФ.

Біохімічні і фізіологічні ефекти ангіотензину II:

- 1 Активує синтез альдостерону і його секрецію (що призводить до затримки Na^+ , Cl^- і H_2O).
- 2 Викликає звуження судин (що важливо в підтримці кров'яного тиску).
- 3 Викликає почуття спраги.

Гіперпродукція ангіотензину II сприяє розвитку реноваскулярної гіпертензії, серцевих набряків і порушення водно-сольового обміну. Підвищення продукції мінералокортикоїдів спостерігається при *хворобі Конна* (гіперальдостеронізм). При цьому захворюванні спостерігаються симптоми, які пов'язані з надлишком альдостерону і гіпернатріємія, набряки, гіпертензія, підвищена збудливість міокарда, знижений рівень реніну і ангіотензину II.

Зниження секреції всіх кортикостероїдів (як глюкокортикоїдів, так і мінералокортикоїдів) спостерігається при гіперкортицизмі - *хвороба Аддісона* (бронзова хвороба). При цьому захворюванні пошкоджено більше 90% клітин кори надирників, які продукують кортикостероїди. Друга назва цієї патології - бронзова хвороба - пов'язана з тим, що поступово розвивається гіперпигментація - шкіра стає рівномірно бронзового кольору. Вважають, що це зумовлено надмірною секрецією МСГ. Включається компенсаторний механізм, який полягає в підвищенні секреції АКТГ і відповідних продуктів процесингу ПОМК (в тому числі і МСГ).

До біохімічних і фізіологічних змін при хворобі Аддісона належать: гіпоглікемія, надмірна чутливість до інсуліну, невитривалість до стресу, втрата ваги, анорексія, слабкість, низький кров'яний тиск, зменшення швидкості клубочкової фільтрації, гіпонатріємія, гіперкаліємія.

6.5 Гормони статевих залоз

До статевих гормонів належать:

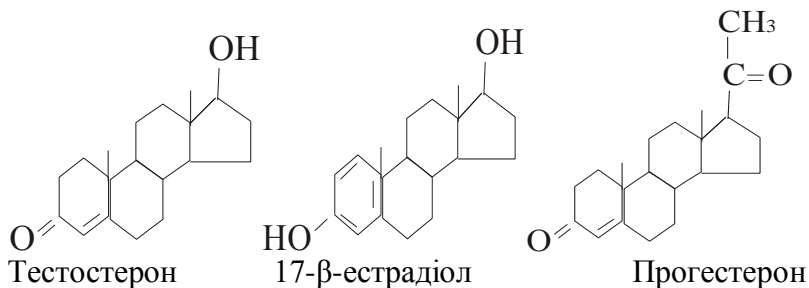
- андрогени, які синтезуються в сім'яниках; основний андроген - тестостерон;
- естрогени і прогестини, які синтезуються в яєчниках; найбільш активним естрогеном є 17- β -естрадіол, прогестинон - прогестерон.

Синтез названих гормонів відбувається з холестеролу. Схематично цей процес наведений нижче:



Із тестостерону утворюється дигідротестостерон (ДГТ): це відбувається переважно у тканинах-“мішенях”. ДГТ також є активним андрогеном. Андростандіол - це ще один активний андроген, який утворюється з тестостерону. З естрадіолу утворюються інші естрогени - естрон і естріол.

Хімічна структура деяких статевих гормонів:



Після секреції у кров статеві гормони зв'язуються з відповідними транспортними білками: андрогени і естрогени - з секс-гормонозв'язувальним глобуліном (СГЗГ), прогестини - з кортикостероїдзв'язувальним глобуліном (КЗГ). СГЗ має також іншу назву - тестостерон-естроген-зв'язувальний глобулін (ТЕЗГ). Ці білки, які належать до β -глобулінів, синтезуються в печінці. У транспорті статевих гормонів також беруть участь альбуміни. До 97-99% статевих гормонів крові зв'язані з транспортними білками, тобто перебувають в неактивній формі.

Інактивація статевих гормонів відбувається у печінці. Метаболіти, які утворюються, підлягають реакціям кон'югації з глюкоуроною і сірчаною кислотою. Так, при метаболізмі тестостерону утворюються 17-кетостероїди - андростерон і етіохоланолон. Ці сполуки далі кон'югують з утворенням парних водорозчинних сполук, які виводяться із сечею. Естрогени - естрадіол, естрон і естріол - також кон'югують з глюкоуроною і сірчаною кислотами і потім виділяються з жовчю, калом і в незначних кількостях з сечею.

Біохімічні і фізіологічні ефекти андрогенів

Тестостерон і ДГТ беруть участь в:

- 1) розвитку залежних статевих ознак;
- 2) стимуляції додаткових статевих залоз (передміхурова залоза, сім'яні міхурці);
- 3) контролі вторинних статевих ознак (розвиток волосся, гортані, скелета, мускулатури, розподіл волосся на тілі за чоловічим типом), разом з ФСГ активації сперматогенезу;
- 4) підсиленні синтезу білку в печінці, нирках і особливо у м'язах; в результаті азотистий баланс стає позитивним. Стимуляція синтезу білка під дією андрогенів зумовлена активацією транскрипції генів відповідних білків;
- 5) визначення статевого інстинкту і поведінки.

Біохімічні і фізіологічні ефекти естрогенів і прогестинів

Рецептори до естрогенів і прогестинів виявлені у матці, яєчниках, піхві, молочних залозах, гіпофізі, гіпоталамусі та

інших відділах ЦНС. Саме тому ці гормони мають широкий спектр біологічних ефектів.

Естрогени впливають на розвиток і функціонування статеві системи жінок. Вони:

- 1) стимулюють ріст яйцеводів і матки, відбувається розмноження клітин ендометрія і маточної мускулатури;
- 2) підсилюють скорочувальну функцію матки;
- 3) стимулюють ріст залоз ендометрія, в епітеліальних клітинах накопичується глікоген;
- 4) активують синтез білка і нуклеопротейнів в міометрії, підвищують активність ферментів;
- 5) мають анаболічний вплив, що найбільш виражено стосовно статевих органів у період вагітності;
- 6) сприяють закриттю епіфізарних зон росту;
- 7) впливають на вищу нервову діяльність - сприяють формуванню статевого інстинкту.

Прогестерон - гормон жовтого тіла, плаценти і кори надниркових залоз. У період статевої зрілості при нормальній функції яєчників прогестерон надходить в організм жінки після овуляції, коли формується жовте тіло. Він стимулює процеси, які забезпечують настання вагітності і збереження її до пологів:

- 1) готує ендометрій матки до імплантації заплідненої яйцеклітини і створює необхідні умови для її розвитку;
- 2) підсилює діяльність маточних залоз, їх секрет використовується для живлення яйця;
- 3) у молочних залозах (після попередньої дії естрогенів) активує розвиток залозистої тканини;
- 4) розслаблює мускулатуру матки і яйцеводів; це забезпечується існуванням декількох механізмів. По-перше, прогестерон підвищує активність ферментів, які розщеплюють окситоцин і вазопресин - окситоцинази і вазопресинази. По-друге, він знижує чутливість мускулатури матки до естрогенів, окситоцину і вазопресину. Прогестини зменшують також

чутливість міометрію до скорочувальної дії серотоніну і гістаміну.

Встановлено також, що прогестини мають антиандрогенну активність. Це пов'язано із:

- 1) інгібуванням утворення тестостерону і ДГТ;
- 2) стимуляцією синтезу транспортного білка СГСГ, який зв'язує андрогени і переводить їх, таким чином, в неактивний стан.

Прогестини також сприяють підвищенню діурезу за рахунок антиальдостеронової дії, зменшують канальцеву реабсорбцію Na^+ , Cl^- і H_2O . Зниження рівня прогестерону у крові призводить до переривання вагітності. Прогестерон - це жіночий статевий гормон, який відповідає за батьківські інстинкти і турботу про близьких. Він виділяється, коли жінка бачить дитину (навіть м'яку іграшку, наприклад, ведмежа).

6.6 Гормони, які беруть участь в регуляції кальцію і фосфатів

Головні регулятори обміну кальцію фосфату - *кальцитріол* (активна форма вітаміну D_3), *паратгормон*, *кальцитонін*. “Мішенями” дії цих гормонів є кісткова тканина, нирки, тонкий кишечник.

6.6.1 Паратгормон

Паратгормон (паратиреоїдний гормон - ПТГ) синтезується в паращитоподібних залозах з препроПТГ. ПрепроПТГ перетворюється в проПТГ, який потім - в паратгормон (84 амінокислотних залишки). Швидкість секреції ПТГ залежить в першу чергу від концентрації Ca^{2+} в сироватці крові. При зниженні вмісту кальцію відбувається стимуляція вивільнення ПТГ. Транскрипція гена паратгормону також активується активною формою вітаміну D_3 - кальцитріолом. Після секреції у кров ПТГ бере участь в регуляції концентрації кальцію і фосфору. Інактивація гормону відбувається в печінці, нирках, кістках і самих паращитоподібних залозах шляхом протеолізу.

Механізм дії ПТГ - мембранно-цитозольний. Рецептори до гормону знаходяться в кістках, нирках і кишечнику (але наявні і в деяких інших тканинах).

Зв'язування з мембранним рецептором активує аденілатциклазу, синтез цАМФ, фосфорилування білків-ферментів, які відповідають за біологічну дію гормону.

Дія паратгормону на тканини-“мішені” спрямована таким чином, щоб *підвищити у крові концентрацію кальцію і знизити вміст фосфатів*.

Саме тому паратгормон:

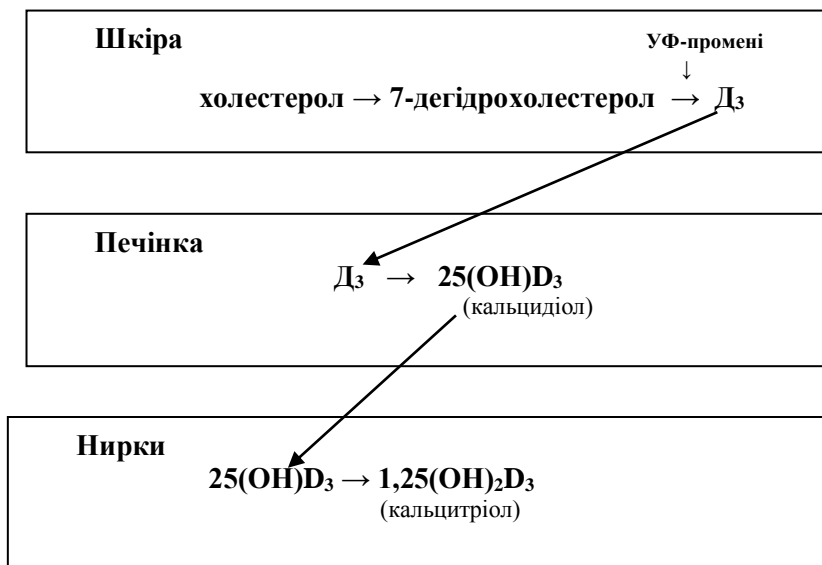
- 1) у кістках стимулює активність остеоклатів; у результаті чого підвищується резорбція кісток, що забезпечує перехід Ca^{2+} і фосфатів у кров;
- 2) у нирках підвищує реабсорбцію Ca^{2+} , тим самим сприяє підвищенню концентрації цього катіона у крові. Крім того, ПТГ підвищує нирковий кліренс фосфатів; це забезпечує зниження концентрації фосфатів у крові. В нирках також ПТГ стимулює синтез кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) з $25(\text{OH})\text{D}_3$;
- 3) у кишечнику при активації секреції ПТГ підсилюється ефективність всмоктування Ca^{2+} . Це пов'язано з тим, що ПТГ активує синтез кальцитріолу, який сприяє збільшенню адсорбції кальцію у тонкому кишечнику.

Дефіцит ПТГ призводить до *гіпопаратиреозу*, який супроводжується зниженням рівня кальцію і підвищенням концентрації фосфатів у сироватці крові.

Гіперпаратиреоз виникає, як правило, при аденомі парашитоподібних залоз і супроводжується гіперкальціємією, гіпофосфатемією, а у тяжких випадках - резорбцією кісток (вторинний остеопороз) і ураженням нирок.

6.6.2 Кальцитріол

Кальцитріол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2$ - холекальциферол) - це активна форма вітаміну D_3 , яка утворюється послідовно в печінці і нирках і має гормональну активність.



Органи-“мішені” кальцитріола - це тонкий кишечник і кістки. Дія гормону спрямована на *підвищення концентрації Ca^{2+} і фосфатів у крові*. У кишечнику під дією $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ відбувається стимуляція всмоктування кальцію і фосфатів.

Кальцитріол - це єдиний гормон, що сприяє транспорту Ca^{2+} проти градієнта концентрації, який є на мембрані клітин кишечника. Підсилення транспорту Ca^{2+} пояснюється тим, що кальцитріол активує синтез Ca -зв'язуючих білків ентероцитів, які забезпечують всмоктування кальцію. Саме завдяки такій дії кальцитріолу в позаклітинній рідині концентрація Ca^{2+} підтримується на рівні, який необхідний для мінералізації органічного матриксу кісткової тканини.

При дефіциті $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ порушується утворення аморфного фосфату кальцію і кристалів гідроксиапатиту в органічному матриксі. Це призводить до *рахіту* (захворювання раннього віку: порушення кісткоутворення і мінералізації кісток, функ-

цій м'язової і нервової систем) або *остеомалаяції* (захворювання дорослих, яке еквівалентне рахіту у дітей).

Механізм дії кальцитріолу на кістки вивчений недостатньо. Відомо, що остеобласти мають рецептори до цього гормону і тому, можливо, він бере участь у мінералізації кісток. Поряд з цим було також експериментально встановлено, що при введенні Д₃, кальцитріол підсилює резорбцію кісткової тканини.

6.6.3 Кальцитонін

Кальцитонін (КТ) - пептидний гормон (32 амінокислотних залишки), який синтезується в С-клітинах щитоподібної залози. Секреція гормону підсилюється при підвищенні концентрації Ca^{2+} в крові. Також потужним стимулятором вивільнення КТ є глюкагон.

Молекулярний механізм дії КТ на клітини-“мішені” полягає в активації аденілатциклазної системи.

Основний орган-“мішень” кальцитріолу - кістки. Дія гормону спрямована на зниження концентрації Ca^{2+} і фосфатів у крові. Це досягається за рахунок того, що кальцитріол:

- 1) гальмує резорбцію матриксу кісток і, таким чином, пригнічує вивільнення Ca^{2+} і фосфатів в кров;
- 2) сприяє входу фосфатів в клітини кісток і періостальну рідину, це входження фосфору може супроводжуватися і входом кальцію (гіпокальціємічний ефект КТ залежить від фосфатів).

Клінічний прояв недостатності КТ не виявлено.

Надлишок КТ спостерігається при модулярній тиреокарциномі, але це захворювання різко супроводжується гіпокальціємією.

6.7 Ейкозаноїди

Ейкозаноїди - це сполуки, які утворюються з ейкоза-(20С)-полієнових жирних кислот.

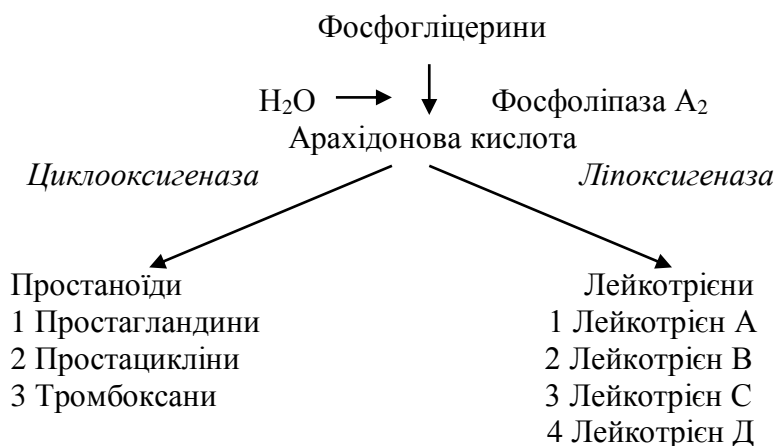
Вони поділяються на:

- 1) простаноїди, до яких належать простагландини (PG), простацикліни, тромбосани (TX);
- 2) лейкотрієни (LT).

Залежно від назви ферментів, які каталізують першу стадію перетворення поліненасиченої жирної кислоти, (у першу чергу, арахідонової кислоти) виділяють:

- 1) продукти *циклооксигеназного шляху* перетворення поліненасиченої жирної кислоти - простагландини і тромбосани;
- 2) продукти *ліпоксигеназного шляху* перетворення поліненасиченої жирної кислоти - лейкотрієни.

Арахідонова кислота вивільняється з фосфоліпідів біомембран під дією специфічної фосфоліпази A₂ (або C) і далі перетворюється в простагландини і лейкотрієни:



Простагландини (C₂₀) отримали свою назву виходячи з припущення, що вони синтезуються в простаті. Але було з'ясовано, що вони синтезуються практично у всіх тканинах.

Простагландини виділяються з клітин за допомогою специфічного білка - простагландинового транспортера. Вони діють на клітини через такі вторинні посередники, як цАМФ, цГМФ та іони Ca²⁺. Простагландини мають високу активність і широкий спектр дії.

Біологічна дія простагландинів:

- 1) стимулюють утворення і секрецію гормонів, наприклад, катехоламінів, тиреоїдних гормонів, інсуліну;

- 2) у жировій тканині гальмують ліполіз (через зниження кількості цАМФ);
- 3) PGF_2 викликає звуження судин і скорочення гладенької мускулатури. Цей простагландин підсилює скорочення матки, маточних труб, викликає розсмоктування жовтого тіла, тим самим полегшує переривання вагітності і має родостимулюючу дію;
- 4) PGE , навпаки, викликає розшаровування кровоносних судин і у багатьох випадках розслаблення гладенької мускулатури, збільшує об'єм сечі і виведення Na - попереджує розвиток гіпертонії;
- 5) PGD_2 , PGG_2 , PGH_2 викликають скорочення бронхів; PGE_2 , навпаки, їх розслаблення;
- 6) PG підсилюють моторику кишечника, але по-різному діють на секрецію шлункового соку. Так PGE - гальмує секрецію шлункового соку, PGF_2 - підсилює його секрецію;
- 7) PGJ_2 і PGA мають антипроліферативну і антивірусну дію. На відміну від інших простагландинів “мішенями” дії цих PG є ядерні білки.

Інактивацію простагландинів забезпечує фермент циклооксигеназа, яка є ферментом - “самовбивцею”, тобто каталізує свою власну деструкцію. Крім того, дуже швидка інактивація відбувається під дією ферментів, які є практично у всіх тканинах, - 15-гідроксипростагландин-дегідрогеназа.

Тромбоксани (TX)

Найбільш відома роль TXA_2 в підтримці гомеостазу. TXA_2 викликає агрегацію тромбоцитів і скорочення стінок кровоносних судин та бронхів. Молекулярний механізм стимуляції агрегації тромбоцитів під дією TXA_2 полягає в тому, що він сприяє мобілізації іонів Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо. Кальцій активує скорочувальні білки тромбоцитів і їх адгезію на поверхні ендотелію.

Лейкотрієни

Лейкотрієни, як і протанойди утворюються з арахідонової кислоти. Окислення арахідонової кислоти під дією 5-

ліпоксигенази призводить до утворення нестабільної сполуки LTA, з якого утворюються LTB4 і LTC4. Далі перетворення відбувається за схемою: LTC4 → LTB4 → LTE4.

Їх основним джерелом є лейкоцити. Було також встановлено, що нейтрофіли синтезують велику кількість LTB4, еозинофіли і тучні клітини - переважно LTC4.

LTC4 і LTD4 є дуже потужними бронхоконстикторами. Ці лейкотрієни викликають скорочення гладеньких м'язів венозних та артеріальних судин.

LTB4 викликає швидку агрегацію лейкоцитів. Адгезія і міграція лейкоцитів супроводжується підвищенням проникності мікро судин, яка в свою чергу, повністю залежить від лейкоцитів.

Таким чином, лейкотрієни є медіаторами алергічних і запальних процесів.

6.8 Гормони шлунково-кишкового тракту (гастроінтестинальні гормони)

Гормони ШКТ - це сполуки, які виробляються ендокринними клітинами ШКТ. Ці клітини вивільняють в кров'яне русло пептиди, які є засобом передачі сигналів щодо регуляції структури і функцій системи травлення.

У теперішній час в ШКТ знайдено декілька десятків пептидів-гормонів, більше ніж в будь-якому другому ендокринному органі. Тому ШКТ можна вважати найбільшим ендокринним органом.

“Період напівжиття” для всіх гастроінтестинальних гормонів складає декілька хвилин.

До гормонів ШКТ належать:

- 3) *гастрін* - синтезується G-клітинами слизової оболонки астральної частини шлунка та в дванадцятипалій кишці. Він стимулює секрецію соляної кислоти, гальмує моторику кишечника та евакуацію вмісту шлунку;
- 4) *секретин* - виробляється насамперед S-клітинами дванадцятипалої кишки. Він стимулює секрецію рідкої частини панкреатичного соку, концентрації та кількості бікарбонатів у

ньому. Крім того секретин гальмує секрецію HCl і підсилює виділення пепсиногену в складі шлункового соку; підвищує жовчовидільну активність гепатоцитів, Інгібує моторику тонкого кишечника і адсорбцію води і натрію в кишечнику, стимулює моторику товстого кишечника;

- 5) *холецистокінін* - панкреозінін виробляється в слизовій оболонці тонкого кишечника. Основний ефект цього гормону - це потужне підсилення моторики жовчного міхура, значна стимуляція панкреатичної секреції ферментів, стимуляція моторики кишечника;
- 6) *мотілін* синтезується в клітинах дуоденальної слизової оболонки. Гормон регулює шлунково-кишкову моторику: підсилює скорочувальну активність тонкого кишечника, прискорює випорожнення шлунку;
- 7) *гастроінгібіторний пептид (ГІП)* синтезується в ендокринних клітинах дванадцятипалої і початковому відділі тонкої кишок. Фізіологічні ефекти гормону полягають в гальмуванні шлункової секреції соляної кислоти, підсилює виділення інсуліну, стимулює вивільнення глюкагон;
- 8) *ентероглюкагон* - утворюється в адипоцитах, які локалізовані в слизовій оболонці підвздошної кишки. За метаболічним ефектом цей гормон схожий на панкреатичний глюкагон - підсилює глюконеогенезу в печінці;
- 9) *вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП)* - виділяється пептидергічним нервовим закінченням нервових гангліїв і сплетінь переважно в товстій кишці. До ефектів ВІП належать:
 - помірне гальмування секреції HCl і пепсину;
 - підвищує вміст рідини панкреатичного соку і бікарбонатів;
 - прискорює жовчовиділення;
 - гальмує всмоктування води в тонкому кишківнику;
 - розслаблює м'язи товстої кишки та ін.

Список літератури

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.
2. Гонський Я.І., Максимчук Г.П. Біохімія людини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.
3. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1990.
4. Мари Р. и соавт. Биохимия человека.,- М.: МИР, 1993.
5. Николаев А.Я. Биологическая химия. – М.: Высшая шк., 1989.
6. Строев Е.А. Биологическая химия. – М.: Высшая шк., 1986.
7. Ленинджер А. Основы биохимии. – М. МИР, 1985.
8. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека. – М.: МИР, 1980.
9. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. – М.: Медицина, 1985.
10. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия. – М.: БИНОМ, 1999.

Список скорочень

АКТГ – адренокортикотропний гормон
ПОМК – проопіомеланокортин
МСГ - меланоцитстимулювальний гормон
ЛПГ - ліпотропний гормон
T₃ - трийодтироніну
T₄ - тироксин
ТТГ - тиреотропний гормон
СТГ - соматотропний гормон
ІТФ - інозитолтрифосфат
ДАГ - діацилгліцерол
АДЦ - аденілатциклаза
ПКА - протеїнкіназа А
ПК-G - протеїнкіназа G
Г-Р - гормон-рецепторний комплекс
ГАМК - γ-аміномасляна кислота
ФСГ - фолікулостимулювальний гормон
ВІП - вазо активний інтестинальний пептид
ЛГ - лютеїнізуючий гормон
МИТ - монойодтирозин
ДИТ - дийодтирозин
ІФР - інсулін подібний фактор росту
ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності
IgG - імуноглобулін G
ФЕПМК - фосфоенолпіруваткарбоксикіназа
ПФШ - пентозо-фосфатний шлях
ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності
ФРЕ - фактор росту епідерміса
ФРФ - фактор росту фібробластів
ТРФ - тромбоцитарний фактор росту
ЛПВЩ - ліпопротеїни високої щільності
ЦД - цукровий діабет
ШКТ - шлунково-кишковий тракт
МАО - моноаміноксидазу

ТАГ - триацилгліцероли
ДГТ - дигідротестостерон
СТСГ - секс-гормонозв'язувальний глобулін
КЗГ - кортикостероїд-зв'язувальний глобулін
ТЕЗГ - тестостерон-естрогенозв'язувальний глобулін
ПТГ - паратгормон
КТ - кальцитонін
РГ - простагландин
ТХ - тромбоксан
ЛТ - лейкотрієн
ГП - гастроінгібіторний пептид

	Зміст	С.
Передмова.....		3
1 Загальна характеристика та класифікація гормонів.....		5
2 Регуляція секреції гормонів.....		8
3 Молекулярно-клітинні механізми дії гормонів.....		11
3.1 Мембранно-цитозольний механізм дії.....		11
3.2 Цитозольний механізм дії.....		16
4 Отримання і практичне використання гормонів.....		18
5 Гормони гіпоталамусу і гіпофізу.....		18
5.1 Гіпоталамічні гормони.....		18
5.2 Гормони гіпофізу.....		22
5.2.1 Гормони передньої частки гіпофізу (аденогіпофізу).....		22
5.2.2 Гормони задньої частки гіпофізу (гормони нейрогіпофізу).....		32
6 Гормони периферичних залоз.....		34
6.1 Гормони щитоподібної залози.....		34
6.2 Гормони підшлункової залози.....		39
6.3 Глюкагон.....		47
6.4 Гормони наднирників.....		48
6.4.1 Гормони мозкового шару наднирників.....		48
6.4.2 Гормони кори наднирників.....		51
6.5 Гормони статевих залоз.....		57
6.6 Гормони, які беруть участь в регуляції кальцію і фосфатів.....		60
6.6.1 Паратгормон.....		60
6.6.2 Кальцитріол.....		62
6.6.3 кальцитонін.....		63
6.7 Ейкозаноїди.....		63

6.8 Гормони шлунково-кишкового тракту (гастроїнтестинальні гормони).....	66
Список літератури.....	68
Список скорочень.....	69