

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ

Л.О. Омелянчик, Н.В. Колісник

БІОХІМІЯ ГОРМОНІВ, ВІТАМІНІВ ТА ЦИТОКІНІВ

Навчальний посібник  
для студентів освітньо-кваліфікаційного рівня «бакалавр»  
напряму підготовки «Біологія»

Затверджено  
вченою радою ЗНУ  
Протокол №\_\_ від \_\_\_\_\_ 2012

Запоріжжя

2012

УДК: 577.1 (075.8)

ББК: 28. 072я73

О-572

Омельянчик Л.О., Колісник Н.В. Біохімія гормонів, вітамінів та цитокінів: навчальний посібник для студентів освітньо-кваліфікаційного рівня «бакалавр» напряму підготовки «Біологія». -Запоріжжя: ЗНУ, 2012.– 95 с.

Навчальний посібник містить сучасні теоретичні уявлення та актуальні питання з біохімії гормонів, цитокінів та вітамінів. Посібник призначений для студентів освітньо-кваліфікаційного рівня «бакалавр» напряму підготовки «Біологія».

Рецензент В.О. Лях

Відповідальний за випуск Н.В. Колісник



## ЗМІСТ

	Передмова	6
1	Основи гормональної та цитокінової регуляції метаболізму і міжклітинної комунікації	7
2	Гормони	7
2.1	Поняття та основні властивості гормонів	7
2.2	Класифікація гормонів	10
2.2.1	Класифікація за будовою	10
2.2.2	Класифікація за впливом на обмін речовин	10
2.2.3	Класифікація за місцем синтезу	10
2.3	Функції гормонів в організмі	10
2.3.1	Функціональна класифікація гормонів	11
2.3.2	Види взаємодії гормонів	11
2.3.3	Регуляція функцій залоз внутрішньої секреції	11
2.3.4	Шляхи реалізації регуляторної дії гормонів	12
2.4	Пептидні й білкові гормони	15
2.4.1	Гормони гіпоталамуса	15
2.4.2	Гормони гіпофіза	18
2.4.2.1	Тиреотропінстимулюючий гормон (ТТГ)	18
2.4.2.2	Гормон росту, соматотропний гормон	19
2.4.2.3	Лютеїнізуючий і фолікулостимулюючий гормони	21
2.4.2.4	Пролактин	22
2.4.2.5	Адренкортикотропін (АКТГ)	23
2.4.2.6	Окситоцин	23
2.4.2.7	Антидіуретичний гормон (АДГ, вазопресин)	24
2.4.3	Мелатонін Гормон епіфізу – мелатонін	26
2.4.4	Гормони щитоподібної залози (тиреоїдні гормони)	26
2.4.4.1	Кальцитонін	28
2.4.5	Гормони паращитоподібних залоз (паратгормони)	29
2.4.6	Гормони мозкового шару наднирників	30
2.4.7	Гормони підшлункової залози	33
2.4.7.1	Інсулін	33
2.4.7.2	Глюкагон	36
2.4.8	Дифузна ендокринна система	37
2.4.8.1	Гастроентеропанкреатична ендокринна система	38
2.4.8.2	Гормони серця. Родина натрійуретичних пептидів	41
2.4.8.3	Гормони нирок	41
2.4.8.4	Гормони печінки	42

2.4.8.5	Гормони жирової тканини	43
2.4.8.6	Гормони тимусу	44
2.4.9	Фактори росту	45
2.4.10	Цитокіни	46
2.5	Стероїдні гормони	48
2.5.1	Гормони кори наднирників	48
2.5.2	Гормони статевих залоз	49
2.5.2.1	Андрогени	49
2.5.2.2	Естрогени	51
3	Вітаміни. Загальне уявлення про вітаміни	52
3.1	Класифікація вітамінів	53
3.1.1	Водорозчинні вітаміни	54
3.1.1.1	Вітамін В1	54
3.1.1.2	Вітамін В2	55
3.1.1.3	Вітамін В3. Ніацин	55
3.1.1.4	Вітамін В5. Пантотенова кислота	56
3.1.1.5	Вітамін В6	57
3.1.1.6	Вітамін Н. Біотин	57
3.1.1.7	Вітамін В 12. Кобаламін	58
3.1.1.8	Вітамін В9. Фолієва кислота	59
3.1.1.9	Вітамін С. Аскорбінова кислота	59
3.1.1.10	Вітамін Р. Аскорутин, цитрин; вітамін проникності	60
3.1.2	Жиророзчинні вітаміни	60
3.1.2.1	Вітамін А	60
3.1.2.2	Вітамін D	62
3.1.2.3	Вітамін Е, $\alpha$ -Токоферол	65
3.1.2.4	Вітаміни групи К	66
3.1.3	Коферментні та інші функції вітамінів	67
3.1.4	Вітаміноподібні речовини	67
3.1.4.1	Параамінобензойна кислота	67
3.1.4.2	Вітамін В15. Пангамова кислота	68
3.1.4.3	Вітамін В 8. Інозит (інозитол)	68
3.1.4.4	Коензим Q. Убіхінон	69
3.1.4.5	Піролохінолінохінон	69
3.1.4.6	Вітамін U. S-метилметіонін; противиразковий фактор	70
3.1.4.7	Ліпоєва кислота	70
3.1.4.8	Холін	71
3.1.4.9	Вітамін F	71

3.2	Добова потреба людини у вітамінах	72
3.3	Антивітаміни	72
	Тестові питання	73
	Теми рефератів	90
	Питання до заліку	90
	Рекомендована література	92
	Відповіді до тестових питань	93

## ПЕРЕДМОВА

Мета курсу «Біохімія гормонів, вітамінів та цитокінів» – надати студентам сучасні загальні уявлення про структурну організацію ендокринної системи людини, окремі гормони системи, особливості хімічної структури, синтезу та секреції, механізми регуляторної дії. Розділ біохімії вітамінів повинен дати уявлення про хімічну структуру, роль у процесах обміну речовин, прояви недостатності вітамінів, що розчиняються у воді й жирах, джерела їхнього вмісту.

Мета теоретичної частини курсу – поглиблення, розширення та закріплення знань, одержаних при вивченні курсу загальної біохімії, курсу «Молекулярні механізми дії гормонів та цитокінів» та під час самостійної роботи.

Завдання навчальної дисципліни:

знати загальну організацію функціонування ендокринної системи; знати хімічну природу, механізми дії на рівні клітин та організму гормонів ендокринної та паракринної систем, включаючи фактори росту та цитокіни; знати відомі вітаміни, вітаміноподібні речовини та антивітаміни та механізм їх дії.

При вивченні курсу забезпечується фундаментальна підготовка спеціаліста-біолога в області механізмів інтеграції обміну речовин біологічно активними молекулами, дотримується зв'язок із фізіологією, загальною біохімією, молекулярною біологією, обов'язковими як для засвоєння наступних дисциплін, так і практичного використання отриманих знань у роботі спеціаліста-біолога.

Вимоги до знань та вмінь:

За підсумками вивчення курсу студент повинен знати:

Принципи загальної організації ендокринної системи та її регуляції; гормони пептидної й білкової природи, їхній синтез і секрецію, загальну дію на обмін речовин;

гормони-похідні амінокислот, їхній синтез, секрецію, дію на обмін речовин;

стероїдні гормони (статеві, гормони наднирників), їхній синтез, секрецію, дію на обмін речовин;

гормони-похідні поліненасичених жирних кислот, синтез, секрецію, дію на обмін речовин;

найважливіші фактори росту та цитокіни, їхні джерела, структуру й функцію.

Студент повинен уміти:

- складати схеми, що відображують продукцію гормонів окремими залозами ендокринної та дифузної ендокринної системи,
- складати схеми, що відображують, зв'язок між окремими гормонами та їхніми органами та клітинами-мішенями;
- здійснювати самостійний пошук літератури по темі в бібліотеці й у системі Інтернет;

- вирішувати ситуаційні завдання з використанням як лекційного курсу, так і за результатами самостійного пошуку літератури;
- відповідати на питання тестового контролю.

## **I. Основи гормональної та цитокінової регуляції метаболізму і міжклітинної комунікації**

Для нормального функціонування багатоклітинного організму необхідний взаємозв'язок між окремими клітинами, тканинами та органами. Цей взаємозв'язок здійснюють 4 основні системи регуляції.

1. Центральна і периферична нервові системи – через нервові імпульси і нейромедіатори.

2. Ендокринна система – через ендокринні залози і гормони, які секретуються в кров і впливають на метаболізм різних клітин-мішеней.

3. Паракринна та аутокринна системи – за допомогою цитокінів, які секретуються у міжклітинний простір і взаємодіють з рецепторами або прилеглих клітин, або тієї ж клітини (простагландини, гормони тканин та органів, окремих клітин та ін.);

4. Імунна система – через специфічні білки цитокіни.

Системи регуляції обміну речовин і функцій організму утворюють 3 ієрархічних рівня.

Перший рівень - ЦНС. Нервові клітини отримують сигнали, що надходять із зовнішнього і внутрішнього середовища, перетворюють їх у форму нервового імпульсу і передають через синапси, використовуючи хімічні сигнали – медіатори. Медіатори викликають зміни метаболізму в ефекторних клітинах.

Другий рівень – ендокринна система. Включає гіпоталамус, гіпофіз, периферичні ендокринні залози (а також окремі клітини), які синтезують гормони і вивільняють їх в кров при дії відповідного стимулу.

Третій рівень – внутрішньоклітинний. Його складають зміни метаболізму в межах клітини або окремого метаболічного шляху, що відбуваються в результаті отримання клітиною гормонального або цитокінового сигналу, сигналів факторів росту.

## **2 Гормони**

### **2.1 Поняття та основні властивості гормонів**

Гормони (грец. *hormao* - привожу в рух) - специфічні хімічні продукти метаболізму ендокринних залоз, що мають високу біологічну активність, секретуються залозами й надають дистантну регулюючу дію на різні процеси життєдіяльності. За допомогою кровообігу гормони переносяться від органа, де вони виробляються, до органа, що вони регулюють. Контроль їхнього утворення й циркуляції в тілі здійснюється фізіологічними потребами організму. Існують і інші визначення, згідно з якими трактування поняття «гормон» більш широке: «сигнальні хімічні речовини, що виробляються



клітинами тіла і впливають на клітини інших частин тіла». Це визначення представляється кращим, тому що охоплює багато речовин, які традиційно зараховують до гормонів: гормони тварин, які позбавлені кровоносної системи (наприклад, екдізони круглих хробаків та ін.), гормони хребетних, які виробляються не в ендокринних залозах (простагландини, еритропоетин та ін.)

Найважливіші властивості гормонів - специфічність, біологічна активність, секретуємість та дистантність дії. Вважається, що речовина може називатися істинним гормоном, якщо вона має всю сукупність цих властивостей. Показник приналежності речовини до гормонів – його секретуємість залозою. Здавалося б, ця ознака не вимагає пояснень. Разом з тим слід зазначити, що ряд специфічних, біологічно активних речовин може утворюватися в ендокринній залозі як проміжні продукти біосинтезу гормонів або їх катаболітів, але при цьому не секретуються в кров у звичайних умовах. До таких з'єднань відносяться, наприклад, 11-дезоксикортикостерон (ДОК) і 11-дезоксикортизол, що утворюються в корі наднирників і володіють біологічною активністю, але не секретуються в нормі у кров. Речовини з певною біологічною активністю можуть утворюватися в процесі метаболізму гормонів в периферичних тканинах. Гормони виділяються залозами безпосередньо в кров або лімфу.

Гормони відрізняються від інших біологічно активних речовин низкою властивостей: гормони беруть участь у регуляції гомеостазу (сталості внутрішнього середовища), в обміні речовин, впливають на ріст, диференціювання, розмноження; забезпечують відповідну реакцію організму на зміни зовнішнього середовища. Ендокринні залози анатомічно й топографічно роз'єднані.

Специфічність гормону. Це своєрідність його хімічної структури, функції й місця утворення. Всі відомі гормони надають якісно певні біологічні ефекти, обумовлені особливостями їхньої хімічної структури. Разом з тим, такого роду специфічністю володіє й ряд гуморальних факторів, які звичайно не зараховують до гормонів. Такі як гістамін, серотонін, брадікінін, простагландини та інші. Ці речовини звичайно не називають гормонами у зв'язку з тим, що їхнє утворення не пов'язане з чітко визначеними залозистими структурами, а синтезуються вони різними тканинами, у різних ділянках тіла. Істинними ж гормонами звичайно називають речовини, що утворюються в певних, спеціалізованих органах – ендокринних залозах. У цьому плані катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін), які утворюються в особливій ендокринній залозі – мозковому шарі наднирників, все ж таки не слід зараховувати до істинних гормонів. Оскільки ці сполуки синтезуються також у периферичних синапсах симпатичної нервової системи, парагангліях, ряді структур головного мозку, а також у деяких периферичних органах, то катехоламіни звичайно називають гормоноїдами.

Біологічна активність. Гормони здійснюють свою дію в надзвичайно низьких концентраціях, що становлять у масовому вираженні нанограми –

мікрограми на 100 мл (нг % – мкг %), або в молярному вираженні  $10^{-11}$  –  $10^{-6}$  М. Для ілюстрації високої біологічної ефективності гормонів можна привести наступні розрахунки, зроблені на основі наявних експериментальних даних. Так, 1 г жіночого статевого гормону естрадіолу може викликати тічку в 10000000 статевонезрілих мишей, 1 г адреналіну стимулює роботу 100000000 ізольованих сердець, 1 г гормону комах екдізону викликає линьку в 200000000 особин і т.д. Разом з тим відомі речовини, що специфічно утворюються ендокринними залозами й секретуються ними, але не володіють досить вираженою біологічною активністю. Такими є, наприклад, андростендіон і дегідроепіандростерон, що секретуються гонадами й корою наднирників. Ці речовини біологічно малоактивні, хоча й специфічно утворюються у відповідних ендокринних залозах. Вони можуть перетворюватися в деяких периферичних тканинах у гормонально активні сполуки, і тому їх правильно називати прогормонами. Деякі продукти ендокринних залоз є гормонами й прогормонами одночасно (наприклад, тестостерон, ліпотропін).

**Секретуємість.** Білки можуть виводитися із клітини в процесі екзоцитозу конститутивно або за механізмом, що регулюється.

У поляризованих клітинах транспортні шляхи від транс-мережі Гольджі до плазматичної мембрани повинні працювати вибірково, щоб забезпечити доставку до її апікального й базолатерального доменів різних наборів мембранних білків, білків і ліпідів, що секретуються.

**Дистантність дії.** Дія на органи, віддалені від місця утворення, дозволяє відрізнити істинні гормони, як спеціалізовані міжклітинні ("центральні") регулятори, від місцевих, або тканинних гормонів. Останні забезпечують, як правило, саморегуляцію тканинних процесів у місці їхнього утворення.

**Гістогормони (тканинні гормони).** До місцевих факторів (гістогормонів) відносяться такі сполуки, як вазоактивні кініни (брадикінін, калідин і ін.), різні простагландини, гістамін, серотонін та інші. Гістогормони - звичайно короткоживучі сполуки, що не діють у фізіологічних умовах дистантно.

**Характерні риси біологічної активності гормонів.** Незважаючи на розходження в молекулярних механізмах дії ліпофільних і гідрофільних гормонів, обидва типи гормонів мають деякі загальні характеристики, важливі для їхнього гормонального ефекту.

Перша загальна характеристика: дії гормонів істотно підсилюються в тканині-мішені за типом ланцюгової реакції (ферментний каскад).

Друга загальна особливість гормональної дії полягає у тому, що гормони скоріше регулюють швидкість існуючих реакцій, ніж запускають нові реакції. Ферментативна реакція, що регулюється гормоном, звичайно відбувається й у відсутності гормону.

Нарешті, дія гормонів відносно повільна й продовжена в часі. Загалом, для розвитку біологічної дії ліпофільних гормонів, які збільшують біосинтез білка, потрібно більше часу, ніж для біологічної дії гідрофільних гормонів, яким потрібно тільки змінити активність наявних ферментів. Як тільки активність ферменту змінилась, вона далі вже не залежить від присутності

гормону. Внаслідок цього ефект гормону звичайно триває протягом деякого часу після його зникнення. Довжина цього періоду варіює від хвилин до декількох днів, залежно від клітинних процесів, що беруть участь в інактивації ферменту-мішені.

Інактивація гормонів відбувається в ефекторних органах, в основному в печінці, де гормони зазнають різних хімічних змін шляхом зв'язування з глюкуроною або сірчаною кислотами або у результаті дії ферментів. Частково гормони виділяються з сечею в незміненому вигляді. Дія деяких гормонів може блокуватися завдяки секреції гормонів, що мають антагоністичний ефект.

## **2.2 Класифікація гормонів**

Гормони можна класифікувати за хімічною будовою, розчинністю, локалізації їх рецепторів і впливу на обмін речовин.

### **2.2.1 Класифікація за будовою**

Гормони - похідні амінокислот: адреналін, норадреналін, тироксин, трийодтиронін.

Пептидні гормони: аденокортикотропний гормон (АКТГ), соматотропний гормон (СТГ), тиреотропний гормон (ТТГ), лактотропний гормон (пролактин, ПЛГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), меланоцитстимулюючий (МСГ), антидіуретичний (АДГ, вазопресин), окситоцин, кальцитонін, паратгормон та ін.

Стероїдні гормони: кортизол, альдостерон, естрадіол, прогестерон, тестостерон, кальцитріол.

Ейкозаноїди, похідні арахідонової кислоти: лейкотрієни, простагландини, тромбоксани – гормоноподібні речовини, що надають місцеву дію.

### **2.2.2 Класифікація за впливом на обмін речовин**

Білковий обмін: інсулін, СТГ, АКТГ і кортизол, ТТГ і тироксин,

Ліпідно-вуглеводний обмін: інсулін, СТГ, АКТГ і кортизол, ТТГ і тироксин, адреналін, глюкагон.

Водно-сольовий обмін: альдостерон, АДГ

Обмін кальцію і фосфору: кальцитонін, паратгормон, кальцитріол.

Репродуктивна функція: гонадотропні гормони і естрадіол, естріол, прогестерон, тестостерон, пролактин, окситоцин.

### **2.2.3 Класифікація за місцем синтезу**

Гормони гіпоталамусу: кортіколиберин, тиреолиберин, гонадолиберин, соматоліберин, меланоліберин, пролактостатин, соматостатин, меланостатин.

Гормони гіпофізу: СТГ, АКТГ, ЛТГ, ТТГ, АДГ, МСГ, ФСГ, ЛГ, окситоцин.

Гормони периферичних залоз: інсулін, глюкагон, кортизол, тироксин,

адреналін, альдостерон, естрадіол, естріол, тестостерон, кальцитонін, паратгормон, кальцитріол.

## **2.3 Функції гормонів в організмі**

Гормони виконують такі функції:

- 1) регуляція росту, розвитку і диференціювання тканин та органів, що визначає фізичний, статевий і розумовий розвиток;
- 2) забезпечення адаптації організму до мінливих умов існування;
- 3) забезпечення підтримки гомеостазу.

### **2.3.1 Функціональна класифікація гормонів**

1. Ефекторні гормони – гормони, які впливають безпосередньо на орган-мішень.
2. Потрійні гормони – гормони, основною функцією яких є регуляція синтезу і виділення ефекторних гормонів. Виділяються аденогіпофізом.
3. Рилізінг-гормони – гормони, що регулюють синтез і виділення гормонів аденогіпофізу, переважно потрійних. Виділяються нервовими клітинами гіпоталамуса.

### **2.3.2 Види взаємодії гормонів**

Кожен гормон не працює сам. Тому необхідно враховувати можливі результати їх взаємодії.

Синергізм - односпрямована дія двох або декількох гормонів. Наприклад, адреналін і глюкагон активують розпад глікогену печінки до глюкози і викликають збільшення рівня цукру в крові.

Антагонізм завжди відносний. Наприклад, інсулін і адреналін роблять протилежні дії на рівень глюкози в крові. Інсулін викликає гіпоглікемію, адреналін - гіперглікемію. Біологічне ж значення цих ефектів зводиться до одного - поліпшення вуглеводного харчування тканин.

Пермісивна дія гормонів полягає в тому, що гормон, сам не здійснюючи фізіологічний ефект, створює умови для відповідної реакції клітини чи органа на дію іншого гормону. Наприклад, глюкокортикоїди, що не впливають на тонус мускулатури судин і розпад глікогену печінки, створюють умови, за яких навіть невеликі концентрації адреналіну збільшують артеріальний тиск і викликають гіперглікемію в результаті глікогенолізу в печінці.

### **2.3.3 Регуляція функцій залоз внутрішньої секреції**

Регулювання діяльності залоз внутрішньої секреції здійснюється нервовими і гуморальними факторами. Нейроендокринні зони гіпоталамуса, епіфіз, мозкова речовина наднирників та інші ділянки хромафінної тканини регулюються безпосередньо нервовими механізмами. У більшості випадків нервові волокна, які підходять до залоз внутрішньої секреції, регулюють не секреторні клітини, а тонус кровоносних судин, від яких залежить кровопостачання і функціональна активність залоз. Основну роль у

фізіологічних механізмах регуляції грають нейрогормональні і гормональні механізми, а також прямі впливу на ендокринні залози тих речовин, концентрацію яких регулює даний гормон.

Регулюючий вплив ЦНС на діяльність ендокринних залоз здійснюється через гіпоталамус. Гіпоталамус отримує по аферентних шляхах мозку сигнали із зовнішнього і внутрішнього середовища. Нейросекреторні клітини гіпоталамуса трансформують аферентні нервові стимули в гуморальні фактори, продукуючи рилізінг-гормони. Рилізінг-гормони вибірково регулюють функції клітин аденогіпофізу. Серед рилізінг-гормонів розрізняють ліберини - стимулятори синтезу і виділення гормонів аденогіпофізу і статини - інгібітори секреції. Вони носять назву відповідних тропних гормонів: тиреоліберин, кортіколіберин, соматоліберин і т.д. У свою чергу, тропні гормони аденогіпофізу регулюють активність ряду інших периферичних залоз внутрішньої секреції (кора надниркових залоз, щитоподібна залоза, гонади).

Крім них, всередині зазначених систем існують і зворотні висхідні саморегулюючі зв'язки. Зворотні зв'язки можуть виходити як від периферичної залози, так і від гіпофіза. По спрямованості фізіологічної дії зворотні зв'язки можуть бути негативними і позитивними. Саме негативні зв'язки обмежують роботу системи. Позитивні зв'язки запускають її. Так, низькі концентрації тироксину через кров посилюють вироблення тиреотропного гормону гіпофізом і тиреоліберину – гіпоталамусом. Гіпоталамус значно чутливіший, ніж гіпофіз до гормональних сигналів, що надходять від периферичних ендокринних залоз. Завдяки механізму зворотного зв'язку встановлюється рівновага в синтезі гормонів, що реагують на зниження або підвищення концентрації гормонів залоз внутрішньої секреції.

Деякі залози внутрішньої секреції, такі як підшлункова залоза, паращитоподібні залози, не перебувають під впливом гормонів гіпофізу. Діяльність цих залоз залежить від концентрації тих речовин, рівень яких регулюється цими гормонами. Так, рівень паратгормону паращитоподібних залоз і кальцитоніну щитоподібної залози визначається концентрацією іонів кальцію в крові. Глюкоза регулює продукцію інсуліну і глюкагону підшлунковою залозою. Крім того, функціонування цих залоз здійснюється за рахунок впливу рівня гормонів-антагоністів.

#### **2.3.4 Шляхи реалізації регуляторної дії гормонів**

Гормональний сигнал повинен пройти через мембрану. Для регулювання діяльності клітини за допомогою гормонів, що знаходяться в плазмі крові, необхідно забезпечити можливість клітини сприймати і обробляти цей сигнал. Це завдання ускладнюється тим, що сигнальні молекули (нейромедіатори, гормони, ейкозаноїди) мають різну хімічну природу, реакція клітин на сигнали повинна бути різною за спрямованістю та адекватною за величиною. У зв'язку з цим, еволюційно сформувалися два основних механізми дії сигнальних молекул за локалізацією рецептора.

1. Мембранні – рецептори розташовані на мембрані. Для цих рецепторів

у залежності від способу передачі гормонального сигналу в клітину виділяють три види мембранозв'язаних рецепторів і, відповідно, три механізми передачі сигналу. За даним механізмом працюють пептидні і білкові гормони, катехоламіни, ейкозаноїди.

2. Цитозольні – рецептори розташовані в цитозолі.

Види мембранозв'язаних рецепторів.

1. Рецептори, що володіють каталітичною активністю - при взаємодії ліганду з рецептором активується внутрішньоклітинна частина (домен) рецептора, що має тирозинкіназу, тирозинфосфатазу або гуанілатциклазу активність. За цим механізмом діють СТГ, інсулін, пролактин, інтерлейкіни, ростові фактори, інтерферони  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ;

2. Каналоутворюючі рецептори - приєднання ліганду до рецептора викликає відкриття іонного каналу на мембрані. Таким чином діють нейромедіатори (ацетилхолін, гліцин, ГАМК, серотонін, гістамін, глутамат);

3. Рецептори, пов'язані з G-білками - передача сигналу від гормону відбувається при посередництві G-білка. G-білок впливає на ферменти, що утворюють вторинні месенджери (посередники). Останні передають сигнал на внутрішньоклітинні білки. Більшість гормонів діють за даним механізмом.

До третього виду відносяться аденілатциклазний та кальцій-фосфоліпідний механізми.

ЦиклоАМФ є найбільш поширеним месенджером. Циклічний АМФ (циклоАМФ, цАМФ) утворюється в клітині, коли діють гормони гіпофіза (ТТГ, ЛГ, МСГ, ФСГ, АКТГ), кальцитонін, соматостатин, глюкагон, паратгормон, адреналін (через  $\alpha_2$ -і  $\beta$ -адренорецептори), вазопресин (через V2-рецептори). Механізм утворення цАМФ пов'язаний з активацією ферменту аденілатциклази і називається аденілатциклазний механізм.

Схема передачі сигналу з використанням аденілатциклазного механізму полягає у наступному.

Взаємодія ліганду з рецептором приводить до зміни конформації останнього. Ця зміна передається на G-білок, який складається з трьох субодиниць ( $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ ),  $\alpha$ -субодиниця пов'язана з ГДФ. У складі G-білків  $\alpha$ -субодиниці бувають двох типів стосовно аденілатциклази: активуюча  $\alpha_s$  і інгібуюча  $\alpha_i$ . У результаті взаємодії гормону з рецептором G-протеїн дисоціює на  $\beta$ - і  $\gamma$ -субодиниці та  $\alpha$ -субодиницю; при цьому у  $\alpha$ -субодиниці ГДФ замінюється на ГТФ. Активована таким чином  $\alpha_s$ -субодиниця стимулює аденілатциклазу, яка починає синтез цАМФ. Якщо в процес була залучена  $\alpha_i$ -субодиниця, вона інгібує аденілатциклазу, все зупиняється. Циклічний АМФ – вторинний месенджер – у свою чергу, взаємодіє з протеїнкіназою А та активує її. Протеїнкіназа А фосфорилує ряд ферментів, що містять серин та треонін, серед яких кіназа фосфорилази глікогену, глікогенсинтази, триацилгліцерол ліпаза (ТАГ-ліпаза). Утворення цАМФ триває деякий час, поки  $\alpha$ -субодиниця, яка є ГТФ-азою, відщеплює фосфат від ГТФ. Як тільки ГТФ перетворився на ГДФ,  $\alpha$ -субодиниця інактивується, втрачає свій вплив на

аденілатциклазу, і з'єднується з  $\beta$ -і  $\gamma$ -субодинами. Все повертається у вихідне положення. Гормон метаболізує у складі рецептора ще раніше. Якщо концентрація гормону в крові значна, то наступна його молекула приєднується до рецептора через малий проміжок часу і повторний запуск АЦ-механізму відбудеться швидко з активацією відповідних процесів. Якщо вміст гормону в крові низький, для клітини настає деяка пауза, зміни метаболізму не відбуваються.

Іншими посередниками є також інозитолтрифосфат (ІФ3) і диацилгліцерол (ДАГ). Вони утворюються при активації  $\alpha$ -субодинацією фосфоліпази С. За цим механізмом діють вазопресин (через V1-рецептори), адреналін (через  $\alpha_1$ -адренорецептори), ангіотензин II.

Принцип роботи цього механізму збігається з попереднім, але замість аденілатциклази мішеневим ферментом для  $\alpha$ -субодинаці служить фосфоліпаза С. Фосфоліпаза С розщеплює мембранний фосфоліпід фосфатидилінозитол дифосфат (ФІФ2) до вторинних месенджерів: інозитолтрифосфата (ІФ3) і диацилгліцерола (ДАГ). У цитоплазмі активується протеїнкіназа С, збільшується вміст  $\text{Ca}^{2+}$ . Включається кальцій-фосфоліпідний механізм. Схема кальцій-фосфоліпідного механізму дії гормонів така. Взаємодія гормону з рецептором призводить до зміни конформації останнього. Ця зміна передається на G-білок. Активована  $\alpha$ -субодинація стимулює фосфоліпазу С, яка починає розщеплення фосфатидилінозитол дифосфату (ФІФ2) до двох вторинних месенджерів - ІФ3 і ДАГ. Інозитолтрифосфат відкриває кальцієві канали в ЕПР, що викликає збільшення концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у цитоплазмі. Диацилгліцерол спільно з іонами  $\text{Ca}^{2+}$  активує протеїн С. Крім цього, диацилгліцерол має і іншу сигнальну функцію: він може розпадатися на 1-моноацилгліцерол і полієнову жирну кислоту (зазвичай арахідонову), з якої утворюються ейкозаноїди. Протеїнкіназа С фосфорилує ряд ферментів і в цілому бере участь в процесах клітинної проліферації. Накопичення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазмі викликає активацію певних кальцій-зв'язуючих білків (наприклад, кальмодуліну). Гідроліз ФІФ2 триває деякий час, поки  $\alpha$ -субодинація, яка є ГТФ-азою, відщеплює фосфат від ГТФ. Як тільки ГТФ перетворився на ГДФ, то  $\alpha$ -субодинація інактивується, втрачає свій вплив на фосфоліпазу С, знову з'єднується з  $\beta$ -і  $\gamma$ -субодинами. Все повертається у вихідне положення. Гормон залишає рецептор ще раніше.

Гуанілатциклазний механізм. Гуанілатциклазний механізм поки що вивчений недостатньо детально, але відомо, що при ньому працює атріопептин (передсердний натрійуретичний пептид), оксид азоту (NO) та інші, поки маловивчені сполуки. Гуанілатциклазний механізм передачі сигналу в загальних рисах схожий з аденілатциклазним: після появи якої-небудь сигнальної молекули сигнал сприймається рецептором з ферментативною активністю гуанілатциклази, яка каталізує утворення цГМФ з ГТФ. цГМФ активує на протеїн G, який фосфорилує певні білки, і змінює активність клітини. Але, на відміну від аденілатциклази, даний фермент має чотири

ізоформи, три з яких пов'язані з мембраною, четверта – цитозольна. Мембранозв'язані форми гуанілатциклази працюють як рецептори, що володіють каталітичною активністю. Цитозольний фермент є димером і містить у своєму складі гем, він безпосередньо взаємодіє у цитозолі з сигнальною молекулою (наприклад, оксидом азоту).

Гідрофобні гормони, такі як стероїдні та гормони щитоподібної залози, у плазмі крові транспортуються з використанням спеціальних білків-транспортів. У комплексі з цими білками вони не здатні взаємодіяти з мембранними рецепторами, але здатні відриватися від них і дифундувати через клітинну мембрану всередину клітини. Після переходу в цитозоль гормони негайно підхоплюються іншими білками, які вже є рецепторами. Комплекс гормон-рецептор в деяких випадках додатково модифікується і активується. Далі він проникає в ядро, де може зв'язуватися з ядерним рецептором. У результаті гормон набуває спорідненості до ДНК. Зв'язуючись з гормон-чутливим елементом в ДНК, гормон впливає на транскрипцію певних генів і змінює концентрацію РНК в клітині і, відповідно, кількість певних білків у клітині.

#### **2.4 Пептидні й білкові гормони**

Вони значно відрізняються за величиною й посттрансляційною модифікацією, вмістом амінокислотних залишків – від 3-х до мультисубодиничної структури.

Багато гормонів-білків синтезуються як прогормони, потім шляхом обмеженого протеолізу видаляється прочастина й утворюється активна форма. В інших випадках, гормон спочатку вставлений у послідовність високомолекулярного попередника, активна форма утворюється після численних реакцій протеолізу.

Гормони-пептиди синтезуються в ендоплазматичному ретикулумі, транспортуються в апарат Гольджі й упаковуються далі у видільні вакуолі для експорту. Ці гормони можуть секретуватися одним із двох шляхів.

Регульована секреція, при якій клітина зберігає гормон у видільних гранулах і секретує його імпульсно у відповідь на стимуляцію. Це найбільш загальний шлях для гормонів з коротким періодом напівжиття.

Конститутивна секреція: клітина не зберігає гормон, вона секретує його з видільних гранул у міру синтезу.

Усі гормони-пептиди циркулюють у крові у пов'язаному з іншими білками вигляді, що забезпечує їх від виведення нирками, продовжує напівжиття, оберігає ендокринні залози від виснаження. Напівжиття гормонів-пептидів становить кілька хвилин.

Пептидні та білкові гормони включають від 3 до 250 і більше амінокислотних залишків. Це гормони гіпоталамуса і гіпофіза (тироліберин, соматоліберин, соматостатин, гормон росту, кортикотропін, тиреотропін та ін.), а також гормони підшлункової залози (інсулін, глюкагон). Гормони - похідні амінокислот в основному представлені похідними амінокислоти тирозину. Це



низькомолекулярні сполуки адреналін і норадреналін, що синтезуються в мозковій речовині надниркових залоз, і гормони щитоподібної залози (тироксин та його похідні).

#### 2.4.1 Гормони гіпоталамуса

Гіпоталамус служить місцем безпосередньої взаємодії вищих відділів ЦНС та ендокринної системи. Природа зв'язків, що існують між ЦНС і ендокринною системою, стала прояснюватися в останні десятиліття, коли з гіпоталамуса були виділені перші гуморальні фактори, що виявилися гормональними речовинами з надзвичайно високою біологічною активністю. Знадобилося чимало праці та експериментальної майстерності, щоб довести, що ці речовини утворюються в нервових клітинах гіпоталамуса, звідки за системою портальних капілярів досягають гіпофіза і регулюють секрецію гіпофізарних гормонів, точніше їх вивільнення (можливо, і біосинтез). Ці речовини одержали спочатку найменування нейрогормонів, а потім рилізінг-факторів (від англ. release – звільняти), або ліберинів. Речовини з протилежною дією, тобто ті, що пригнічують звільнення (і, можливо, біосинтез) гіпофізарних гормонів, стали називати факторами, що інгібують або статинами. Таким чином, гормонам гіпоталамуса належить ключова роль у фізіологічній системі гормональної регуляції багатосторонніх біологічних функцій окремих органів, тканин і цілісного організму. До теперішнього часу в гіпоталамусі відкрито 7 стимуляторів (ліберинів) і 3 інгібітора (статини) секреції гормонів гіпофіза, а саме: кортиколіберин, тироліберин, люліберин, фоліліберин, соматоліберин, пролактоліберин, меланоліберин, соматостатин, пролактостатин і меланостатин. У чистому вигляді виділено 5 гормонів, для яких встановлена первинна структура, підтверджена хімічним синтезом. Великі труднощі при отриманні гормонів гіпоталамуса в чистому вигляді пояснюються надзвичайно низьким вмістом їх у вихідній тканині. Так, для виділення всього 1 мг тироліберину знадобилося переробити 7 т гіпоталамусів, отриманих від 5 млн. овець.

Гіпоталамічні гормони не мають твердо встановлених найменувань. Рекомендується в першій частині назви гормону гіпофіза додавати закінчення «ліберин»; наприклад, «тиреоліберин» означає гормон гіпоталамуса, що стимулює вивільнення (і, можливо, синтез) тиреотропіну – відповідного гормону гіпофіза. Аналогічним чином утворюють назви факторів гіпоталамуса, що інгібують звільнення (і, можливо, синтез) гормонів гіпофіза, додають закінчення «статин». Наприклад, «соматостатин» означає гіпоталамічний пептид, що інгібує звільнення (або синтез) гормону росту гіпофізу – соматотропіну.

У відповідь на нервові сигнали з периферії він секретує безліч гормонів пептидної природи. Ті гормони, що надходять у ворітну вену і рецептуються відповідними клітинами передньої долі гіпофіза, називають рилізінг-гормонами. Охарактеризовані такі гормони гіпоталамуса:

- тиреотропін-рилізінг гормон (ТРГ),

- гонадотропін-релізинг гормон (ГТРГ),
- релізинг-гормон гормону росту (РГГР),
- кортикотропін-релізинг гормон (КТРГ),
- соматостатин,
- дофамін,
- меланоцитстимулюючий релізинг-гормон (МСРГ),
- меланоцитінгібуючий релізинг-гормон (МІРГ),
- пролактинінгібуючий релізинг-гормон (ПРЛІГ-РГ) – пролактостатин (ПРЛС),
- гіпоталамічний пептидний фактор з пролактинінгібуючими властивостями (ПІФ),
- гонадоліберин асоційований з пептидом (ГАТТ).

Всі гормони звільняються імпульсне.

Два інших гормони гіпоталамуса – антидиуретичний гормон (АДГ) і окситоцин переміщуються по нейронах у задню частку гіпофіза, звідки вони надходять у циркуляцію.

Тиреотропін-релізинг гормон (ТРГ) – трипептид. Коли він досягає аденогіпофізу, там він стимулює звільнення специфічними клітинами тиреотропного гормону (ТТГ) и пролактину (ПРЛ).

Гонадотропін-релізинг гормон (ГТРГ) – декапептид. Секреція на початку статевої зрілості ініціює статевий розвиток. Первинні ефекти ГТРГ – синтез і секреція фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів (ФСГ і ЛГ відповідно). Вторинні ефекти ГТРГ – стимуляція синтезу естрогену і прогестерону (у самиць) і тестостерону (у самців).

Гіпосекреція ГТРГ після статевої зрілості може бути наслідком інтенсивних фізичних навантажень, нервової анорексії.

Релізинг гормон гормону росту (РГГР). РГГР – суміш двох пептидів, один містить 40 амінокислот, другий – 44.

Гормон стимулює в аденогіпофізі клітини, що продукують гормон росту.

Кортикотропін-релізинг гормон (КТРГ) – пептид, який містить 41 амінокислоту. Стимулює секрецію АКТГ в аденогіпофізі. КТРГ, що синтезується плацентою, визначає тривалість вагітності..

Соматостатин є сумішшю двох пептидів, один з 14 амінокислот, другий – з 28. Соматостатин діє в аденогіпофізі й гальмує секрецію гормону росту та тиреотропного гормону (ТТГ).

Соматостатин спочатку був виявлений в екстрактах гіпоталамуса. Згодом, виявилось, що соматостатин виділяється більшою кількістю тканин, включаючи підшлункову залозу, кишечник і регіони центральної нервової системи за межами гіпоталамуса. Більшість циркулюючого соматостатина продукується підшлунковою залозою і шлунково-кишковим трактом.

Структура й синтез. Охарактеризовано дві форми соматостатина. Вони називаються SS-14 і SS-28, за кількістю амінокислот. Обидві форми соматостатина утворюються в результаті протеолізу просоматостатина, що є похідним препросоматостатину.

Рецептори й механізм дії. Чотири з п'яти типів рецепторів не розрізняють SS-14 з SS-28, ефект реалізується через контроль активності аденілатциклази.

Фізіологічні ефекти. На клітини-мішені соматостатин діє як дистантно, так й паракринно. У цілому, соматостатин гальмує секрецію багатьох інших гормонів.

Ефекти в гіпофізі. Секреція гормону росту управляється взаємодією соматостатину й гормонами гіпоталамуса.

Ефекти в підшлунковій залозі. Клітини острівців підшлункової залози виділяють інсулін, глюкагон і соматостатин. Соматостатин діє спочатку паракринно, знижуючи секрецію як інсуліну, так і глюкагону. Він пригнічує екзокринну секрецію підшлункової залози опосередковано шляхом блокади секреції холецистокініну й секретину, які стимулюють секрецію бікарбонату.

У шлунково-кишковому тракті соматостатин виділяють розкидані в епітелії GI клітини й нейрони нервової системи кишечника. Він гальмує секрецію багатьох інших GI гормонів, включаючи гастрин, холецистокінін, секретин і вазоактивний кишковий пептид.

Соматостатин пригнічує секрецію соляної кислоти й пепсину в шлунку, зменшує показник шлункового спорожнення й зменшує скорочення гладеньких м'язів і впливає на кровоплин в межах кишки. Таким чином, соматостатин знижує можливість перетравлення їжі.

Ефекти в нервовій системі. Соматостатин знижує тривалість сну, скорочує пробудження.

6) Допамін є похідним амінокислоти тирозину. Головна функція в гіпоталамусі – інгібування секрецію пролактину (ПРЛ) аденогіпофізом.

7. Меланостатин (меланотропінінгібуючий фактор) представлений або трипептидом, або пентапептидом. Необхідно відзначити, що меланоліберин надає стимулюючу дію, а меланостатин, навпаки, інгібуючу дію на синтез і секрецію меланотропіну в передній долі гіпофіза.

Місцем синтезу гіпоталамічних гормонів, найімовірніше, є нервові закінчення - синаптосоми гіпоталамуса, оскільки саме там відзначена найбільша концентрація гормонів і біогенних амінів.

Шляхи інактивації гормонів гіпоталамуса вивчені недостатньо. Період напіврозпаду ТТРГ в крові щура становить 4 хв. Інактивація настає як при розриві пептидного зв'язку (під дією екзо- і ендопептидаз сироватки крові щура та людини).

Меланоцитстимулюючий рилізінг-гормон (МСРГ) – меланоліберин (МЛ) впливає на функцію передньої і проміжної частки гіпофіза, де експресований ген з вироблення і вивільнення цього гормону або проопіомеланокортину (ПОМК) в різних тканинах (мозок, плацента, легені, шлунково-кишковий тракт та ін.) в різних варіантах.

Пролактинінгібуючий рилізінг-гормон (ПРЛІГ-РГ), пролактостатин (ПРЛС) – гіпоталамічний пептидний фактор з пролактинінгібуючими властивостями і остаточно не з'ясованою структурою.

Гонадоліберин асоційований пептид (ГАП) – поліпептид, що володіє

одночасно гонадолібериновою і потужною властивістю інгібування секреції пролактину. Можливо, це є пролактостатин. На пригнічення вивільнення ПРЛ впливає соматостатин.

## **2.4.2 Гормони гіпофіза**

### **2.4.2.1 Тиреотропінстимулюючий гормон (ТСТ)**

Тиреотропінстимулюючим гормон – глікопротеїн, складається з: бета-ланцюга (112 амінокислот) і альфа-ланцюга (89 амінокислот). Альфа-ланцюг ідентичний у двох інших гіпофізарних гормонів – ФСТ і ЛГ. Таким чином, унікальні властивості ТСТ визначає бета-ланцюг.

Секреція ТСТ. Активація здійснюється надходженням ТСТ з гіпоталамуса.

Гальмування – надходженням соматостатина з гіпоталамуса.

ТСТ у щитоподібній залозі стимулює синтез тироксину (Т<sub>4</sub>). Дія реалізується через мембранні рецептори, пов'язані з G-білками.

При синтезі аутоантитіл до рецепторів ТСТ антитіла виступають у ролі агоністів ТСТ. Зв'язування антитіл з рецепторами стимулює їх – наслідок гіперпродукція тироксину, гіпертиреозидизм – Базедова хвороба.

При дефіциті ТСТ спостерігається гіпотиреоз. Нещодавно став використовуватися рекомбінантний людський ТСТ. Спадкова мутація гена рецептора ТСТ проявляється гіпотиреозом.

Дефіцит ТСТ, або мутація гена рецептора ТСТ визначають розвиток остеопорозу.

### **2.4.2.2 Гормон росту, соматотропний гормон**

Гормон росту, відомий як соматотропін, соматотропний гормон – білковий гормон зі 190 амінокислот, які синтезуються й виділяються соматотрофними клітинами аденогіпофізу. Це основний гормон, відповідальний за ріст і метаболізм.

Гормон володіє двома типами ефектів.

Прямі ефекти – результат зв'язування гормону росту з рецепторами на клітинах-мішенях. На жирових клітинах (адіпоцитах) рецепція супроводжується активацією розпаду тригліцеридів і пригніченням їхнього відкладення із циркуляції.

Непрямі ефекти. Ріст-стимулюючий ефект СТГ опосередковується інсуліноподібними факторами росту (ІПФР) – гормонами, які утворюються під впливом СТГ у печінці й інших тканинах. Виділено два види ІПФР – ІПФР-I й ІПФР-II. Це близькі по будові одноланцюгові білки, подібні до проінсуліну. ІПФР-I і ІПФР-II присутні в сироватці переважно у вигляді комплексів з еднальними білками. ІПФР-I і ІПФР-II по-різному впливають на клітини-мішені. Це пояснюється розходженнями взаємодії ІПФР із рецепторами. Як ІПФР-I, так і ІПФР-II зв'язуються з рецепторами ІПФР-I, однак спорідненість ІПФР-I до рецепторів ІПФР-I набагато вище, ніж

спорідненість ІПФР-II. Обидва ІПФР беруть участь у розвитку плоду. У постембріональному періоді основне значення в регуляції росту має ІПФР-I. Він стимулює проліферацію клітин всіх тканин, але у першу чергу хрящової й кісткової. Фізіологічна роль ІПФР-II у розвитку дитини й у дорослому організмі поки не з'ясована.

Так само як і СТГ, обидва ІПФР діють на гіпоталамус і аденогіпофіз за принципом зворотного зв'язку, контролюючи синтез соматоліберину й соматостатину й секрецію СТГ.

Інсуліноподібні фактори росту не відносяться до панкреатичних гормонів, але проте близькі до інсуліну за структурою й функцією. Вплив інсуліну на ріст і реплікацію клітин важко відокремити від аналогічних ефектів з боку ІПФР-1 і ІПФР-2. Дійсно, інсулін й інсуліноподібні фактори росту можуть взаємодіяти в цьому процесі.

ІПФР-1 і ІПФР-2 являють собою одноланцюгові поліпептиди, що складаються з 70 і 67 амінокислот відповідно. Ступінь гомології між двома цими гормонами досягає 62%, причому 50% амінокислотних залишків у кожному з них ідентичні таким в інсуліні.

Інсулін робить більш сильний вплив на метаболізм, ніж інсуліноподібні фактори росту, однак останні сильніше стимулюють ріст клітин. Кожний із цих гормонів має свій специфічний рецептор.

6. Метаболічні ефекти. Обмін білків. Загалом, гормон росту стимулює синтез білків у багатьох тканинах. Він підвищує вміст амінокислот, активує синтез білків і знижує окислювання білків.

Жировий обмін. Гормон росту підвищує використання жиру, стимулюючи гідроліз тригліцеридів і окислювання жирних кислот в адіпоцитах.

Вуглеводний обмін. Гормон росту – один з багатьох гормонів, що беруть участь у підтримці рівня глюкози крові в межах нормального діапазону. Прийнято говорити, що гормон росту володіє антиінсулярною активністю: він пригнічує здатність інсуліну стимулювати транспорт глюкози в периферичні тканини й підвищує синтез глюкози в печінці. У той же час гормон росту стимулює секрецію інсуліну, що веде до гіперінсулінемії.

Регуляція секреції гормону росту. Утворення гормону росту модулюється багатьма факторами (включаючи стрес, харчування, сон) і самим гормоном росту. Проте, первинними диспетчерами є два гормони гіпоталамуса й один гормон шлунка.

Пептид гіпоталамуса - рилізінг-гормон гормону росту (РГГР), що стимулює як синтез, так і секрецію гормону росту.

Соматостатин (SS) - пептид, синтезований декількома тканинами організму, включаючи гіпоталамус. Соматостатин гальмує звільнення гормону росту при стимулюючій дії РГГР, знижує концентрацію глюкози в крові.

Грелін - пептид гормон, виділений зі шлунка. Грелін зв'язується з рецепторами в соматотрофних клітинах і сильно стимулює секрецію гормону росту.

Секреція гормону росту регулюється також з використанням механізму негативного зворотного зв'язку, що включає IGF-1. Високі рівні IGF-1 у крові призводять до зменшення секреції гормону росту не тільки безпосередньо пригнічуючи активність соматотрофних клітин, але й шляхом стимулювання вивільнення соматостатина з гіпоталамуса.

Гормон росту інгібує секрецію РГРР і ймовірно має прямий (автокринний) інгібуючий ефект на секрецію соматотрофних клітин.

Інтеграція всіх факторів, що впливають на синтез і секрецію гормону росту, визначає пульсуючий характер рівня гормону в циркуляції. Основна концентрація гормону росту в крові дуже низька. У дітей і молодих осіб найбільш інтенсивний період секреції гормону росту - незабаром після початку глибокого сну.

Захворювання. Як надлишок, так і недостатність гормону забезпечують значні відхилення від норми. Фізіологічні порушення можуть бути пов'язані з ураженнями гіпоталамуса, гіпофіза або клітин-мішеней. Клінічно недостатність гормону росту або дефекти рецептора - проявляються уповільненням росту або карликовістю. Прояв недостатності гормону росту залежить від віку початку захворювання. Причина - спадкова або придбана патологія.

Ефект надмірної секреції гормону росту також дуже залежить від віку початку захворювання й проявляється у двох формах.

Гігантизм є результатом надмірної секреції гормону росту, що починається в дітей або підлітків. Рідко причиною гігантизму є пухлина із соматотрофів.

Синдром акромегалії: Надмірне підвищення гормону росту й IGF-1 у дорослих веде до грубих порушень метаболізму, метаболічному божевіллю.

Роль гормону росту в нормальному старінні залишається мало зрозумілою. Але деякі симптоми старіння можна усунути гормоном росту.

Гормон росту дозволений до використання у ветеринарії для підвищення молочної продуктивності корів. Тварині вводять бичачий соматотропін. Доведено, що вживання такого молока не приносить шкоди.

Друге з ветеринарії – підростаючим свиням вводять свинячий гормон росту. Гормон росту стимулює ріст м'язів і зменшує відкладення жиру.

#### **2.4.2.3 Лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулюючий (ФСГ) гормони**

Названі гонадотропінами тому, що стимулюють яєчники в самок і яєчка в самців. Вони не обов'язкові для життя, але істотні для репродукції, гормони виділені із клітин аденогіпофізу. Це глікопротеїни, що складаються із двох субодиниць, альфа – загальна за структурою з тиреостимулюючим гормоном, бета – субодиниця визначає здатність гормонів зв'язуватися зі своїм рецептором.

Фізіологічні ефекти гонадотропінів відомі тільки в яєчниках і яєчках.

В обох статях ЛГ стимулює секрецію статевих стероїдів У яєчках ЛГ зв'язується з рецепторами клітин Лейдигу й стимулює синтез і секрецію тестостерону.

У самок овуляція готових фолікулів у яєчнику ініціюється значним підвищенням секреції ЛГ, відомої як преовуляторне підвищення ЛГ. Залишкові клітини в межах фолікулів, що зазнали овуляції, розмножуються і формують лютеїнізоване тіло, що виділяє стероїдні гормони прогестерон і естрадіол. Прогестерон необхідний для збереження вагітності, ЛГ необхідний для безперервного утворення й функції лютеїнізованого тіла. Лютеїнізуючий гормон - гормон, що здійснює лютеїнізацію овариальних фолікулів.

ФСГ стимулює дозрівання овариальних фолікулів і, отже, підвищену кількість готових гамет.

ФСГ також критично важливий для виробництва сперми. Він підтримує функцію клітин Сертолі, які у свою чергу підтримують багато аспектів дозрівання сперматозоїдів.

Регуляція секреції гонадотропінів. Регулятор секреції ЛГ і ФСГ - гонадотропін-рилізінг гормон або ГтРГ. ГтРГ – декапептид, що синтезований і виділений з нейронів гіпоталамуса й зв'язується з рецепторами в аденогіпофізі. ГтРГ стимулює ЛГ, що у свою чергу стимулює секрецію тестостерону, естрогену й прогестерону гонадами. У класичному циклі негативного зворотного зв'язку, статеві стероїди гальмують секрецію ГтРГ і роблять прямі негативні ефекти в гонадотрофах.

Ритм секреції. У ЛГ і ФСГ кілька піків у день, у самок частота імпульсів визначається овариальним циклом.

Стани хвороби. Зменшена секреція ЛГ або ФСГ може виявитися недорозвиненням статевих залоз. У самців це проявляється зниженням обсягу сперми. У самок – припиненням циклів змін у репродуктивній системі (від зачаття до пологів).

Підвищені рівні гонадотропінів в крові звичайно відображують порушення в механізмі негативного зворотного зв'язку стероїду.

#### **2.4.2.4 Пролактин**

Пролактин – одноланцюговий білок, близький за структурою до гормону росту. Продукується лактофорами в передній частці гіпофіза, а також синтезується й виділяється широким колом інших клітин тіла, включаючи імунотропні клітини, мозок і децидуальну оболонку вагітної матки.

Пролактин синтезується як прогормон. Після протеолізу довжина зрілого гормону складає від 194 до 199 амінокислот, залежно від різновидів. Структура гормону стабілізована трьома внутрішньомолекулярними дисульфідними містками.

Фізіологічні наслідки дії пролактину. Гормон поліфункціональний. Головна функція – стимуляція секреції молока в молочних залозах. Але важко вказати тканину, у якій відсутні рецептори до пролактину.

В продукції молока пролактин стимулює лобулоальвеолярний ріст грудної залози і альвеол – вузли клітин у грудній залозі, які виділяють молоко.

Пролактин стимулює лактогенез або молочну продукцію після народження. Пролактин, поряд з кортизолом і інсуліном, стимулює

транскрипцію генів, які кодують білки молока. Критична роль пролактину в годівлі грудьми підтверджено на мишах із цілеспрямованими виключенням пролактину.

Пролактин також важливий для овуляції, запліднення, у передімплантації й імплантації.

Гормон стимулює формування материнського поведження

Вплив на імунну систему. Рецептор до пролактину широко представлений на імунокомпетентних клітинах, а деякі типи лімфоцитів синтезують і виділяють пролактин. Припускають, що пролактин може діяти як автокринний або паракринний модулятор імунної активності.

Контроль секреції пролактину. Гіпоталамус пригнічує секрецію пролактину гіпофізом через секрецію допаміну. Допамін – головний інгібітор пролактину. Допамін виділяється в портальну кров гіпоталамічними нейронами, зв'язується з рецепторами на лактотрофах і інгібує синтез і секрецію пролактину.

Секреція пролактину позитивно регулюється декількома гормонами, включаючи тиреорилізінг гормон, тиреотропний гормон і вазоактивний кишковий поліпептид. Стимуляція, роздратування сосків і грудної залози веде до звільнення пролактину.

Естрогени, рівень яких підвищується наприкінці вагітності, підвищують рівень пролактину й готують молочні залози до годівлі грудьми.

#### **2.5.2.5 Адrenокортикотропін (АКТГ)**

АКТГ, як передбачає назва, стимулює кору наднирників. Точніше стимулює секрецію глюкокортикоїдів як наприклад, кортизол, і має невеликий вплив на секрецію альдостерону, іншого основного стероїдного гормону з кори наднирників.

АКТГ виділяється з аденогіпофізу у відповідь на КТРГ гіпоталамуса. КТРГ виділяється у відповідь на багато типів стресу. Регуляція рівня КТРГ здійснюється глюкокортикоїдами з використанням механізму негативного зворотного зв'язку.

АКТГ синтезується як великий білок-попередник, що називається проопіомеланокортин (РОМС, "Big Mama"), РОМС шляхом протеолізу розщеплюється на кілька фрагментів (рис. 1), кожний з яких володіє біологічною активністю.



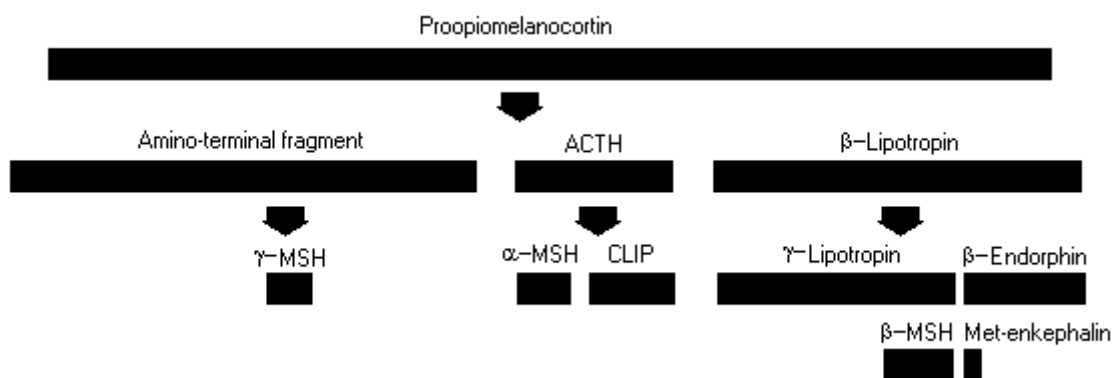


Рис. 1 – Утворення АКТГ

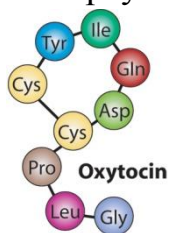
Ліпотропін – здійснює слабку ліполітичну дію, основне значення – попередник β-ендорфіну.

Бета-ендорфін і енкефалін – заспокійливі пептиди з полегшенням болю й ейфоричними ефектами.

Меланоцитстимулюючий гормон (МСГ) – управляє синтезом меланіну у шкірі більшості хребетних тварин. Меланін - потужний антиоксидант.

### 2.5.2.6 Окситоцин

Окситоцин – нанопептид, який синтезують нейрони гіпоталамуса й транспортують униз по аксону в задню частку гіпофіза, звідки він секретується в кров. Окситоцин утворюється і в інших структурах мозку, а також у яєчниках і яєчках. Від антидіуретичного гормону окситоцин відрізняється за двома амінокислотами. Обидва гормони упаковані в секреторні гранули, виділяються разом із транспортними білками нейрофізінами.



Фізіологічні ефекти окситоцину. Добре вивчені три ефекти гормону в самців і самиць. У самиць він стимулює молоковіддачу шляхом стимулювання скорочення міоепітеліальних клітин молочних залоз і забезпечує надходження молока в канали й цистерни молочних залоз, а також стимулює скорочення матки при пологах. Наприкінці вагітності в матці збільшується кількість рецепторів до окситоцину; окситоцин секретується в період входження плода в шийку й піхву, підвищує скоротність гладкої мускулатури матки, що полегшує пологи;

Гормон формує материнське поводження – окситоцин визначає настрій матері, її поведінкові реакції.

У самців: окситоцин відіграє роль при сім'явиверженні, полегшує транспорт сперми в каналах, що виносять сім'я; визначає чоловіче поводження, його деякі аспекти.

Регуляція секреції окситоцину. Найбільш важливий стимул для секреції окситоцину гіпоталамусом – фізичне стимулювання сосків. Акт смоктання передає сигнали протягом декількох мілісекунд у мозок через спинну рефлекторну дугу. Ці сигнали надходять в окситоцин-видільні нейрони. 80%

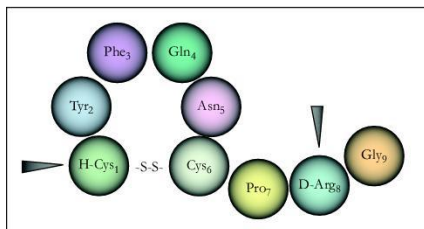
молоковіддачі визначається окситоцином. Роздратування сосків у жінки й тварин повинне бути обережним.

Пригнічують секрецію окситоцину безліч факторів. Насамперед, адреналін і стани, що супроводжуються підвищенням рівня адреналіну.

Як синтез окситоцину, так і відповідь на окситоцин модулюються рівнем статевих стероїдів у циркуляції. Вибух секреції окситоцину при народженні дитини стимулюється частково стимулюванням шийки матки і вагіни, але також і різкою зміною концентрації прогестерону. Естрогени визначають рівень рецепторів до окситоцину в матці наприкінці вагітності.

### 2.5.2.8 Антидіуретичний гормон (АДГ, вазопресин)

Приблизно 60% маси тіла становить вода, і незважаючи на широку зміну вмісту води в організмі протягом кожного дня, вміст води в компартментах залишається величиною постійною. Таке точне керування водою тіла й концентрацією розчинених речовин залежить від декількох гормонів, що діють як у нирках, так і судинній системі, але немає сумніву, що АДГ гормон є ключовим гравцем у цьому процесі.



АДГ, він же вазопресин, пептид з 9 амінокислот, виділений з аденогіпофізу. У межах нейронів гіпоталамуса гормон упакований у видільні гранули із транспортним білком нейрофізином, гормон і транспортний білок секретуються разом.

Фізіологічні ефекти антидіуретичного гормону.

Ефекти в нирці. Єдиний найбільш важливий ефект антидіуретичного гормону – зберегти воду тіла, зменшуючи обсяг сечі. Сечогінні засоби збільшують показник сечоутворення. Введення невеликих кількостей антидіуретичного гормону людині або тваринам викликає пригнічення виділення сечі нирками, або зменшення утворення сечі, що й визначило назву гормону.

АДГ гормон зв'язується з рецепторами в дистальних або прямих канальцях нирок й сприяє реабсорбції води в кров. Так як реабсорбується вода, то осмолярність плазми зменшується, а сечі зростає.

Ефекти в судинній системі. Висока концентрація антидіуретичного гормону викликає спазм артеріол, що супроводжується підвищенням артеріального тиску. Тому друга назва антидіуретичного гормону вазопресин. У здорових осіб вазопресивний ефект гормону мінімальний.

Регуляція секреції антидіуретичного гормону. Найбільш важливу регулюючу секрецію антидіуретичного гормону робить осмолярність плазми, або концентрація розчинених речовин у крові. Осмолярність активує осморорецептори гіпоталамуса, ті стимулюють секреторну активність нейронів, відповідальних за синтез антидіуретичного гормону. Коли осмолярність плазми - нижче певного порога, осморорецептори не активовані й секреція антидіуретичного гормону подавлена. Коли осмолярність зростає вище порога,

осморецептори визнають це як команду виклику, щоб стимулювати нейрони, які виділяють АДГ гормон. При перевищенні порога осмолярності, який складає 283 міліосмоль, підвищення концентрації антидіуретичного гормону різко й лінійно зростає.

Є цікава паралель між секрецією антидіуретичного гормону й спрагою. Обидва явища виявляються простимульованими осморецепторами гіпоталамуса. Осмотичний поріг для секреції антидіуретичного гормону значно нижче, ніж для спраги.

Секреція антидіуретичного гормону також стимулюється зменшеннями тиску крові та її об'єму. Барорецептори й волюморецептори розташовані в серці й аорті. Зміни тиску й обсягу крові менш сильні стимулятори секреції антидіуретичного гормону, ніж осмолярність, але проте відіграють істотну роль при втраті 15 % або 20 % обсягу циркулюючої крові.

Наступний сильний стимул секреції антидіуретичного гормону – нудота й блювота, що управляється регіонами в мозку, пов'язаними з гіпоталамусом.

Захворювання. З антидіуретичним гормоном пов'язаний нецукровий діабет. Це захворювання може виникнути в кожній із двох ситуацій. Гіпоталамічний нецукровий діабет ("центральний") – наслідок недостатності секреції антидіуретичного гормону гіпофізом. Причини цієї хвороби включають травму голови, інфекції або пухлини гіпоталамуса. Нефрогенний нецукровий діабет відбувається коли нирка не в змозі відповісти на АДГ гормон. Це відбувається при мутації в гені рецептора АДГ.

Основна ознака нецукрового діабету – надмірне утворення сечі. Деякі пацієнти виділяють до 16 л сечі за день. При вільному доступі до води хвороба не небезпечна для життя, але при недостатності води – дуже небезпечна. Гіпоталамічний нецукровий діабет успішно лікується введенням АДГ.

### **2.4.3 Мелатонін**

#### **2.4.3 Гормон епіфізу – мелатонін**

Епіфіз або шишкоподібне тіло синтезує й виділяє мелатонін, структурно простий гормон, який передає інформацію про освітлення навколишнього середовища в різні частини тіла. Зрештою, мелатонін має здатність впливу на біоритми і має важливі ефекти на відтворювальні функції багатьох тварин. Сприйняття світла як сигналу епіфізом послужило підставою назвати його третім оком.

Передача світла: із сітківки в супрахіазматичне ядро гіпоталамуса (це область мозку, що координує сигнали біологічних годинників). Волокна з гіпоталамуса направляються в спинний мозок у верхній шийний нервовий вузол, з якого постгангліонарні нейрони піднімаються в шишкоподібне тіло. Таким чином, епіфіз перетворює нервовий сигнал із симпатичної нервової системи в гормональний сигнал.

Мелатонін: Синтез, секреція й рецептори. Попередник мелатоніну – серотонін, нейротрансмітер, що сам є похідним від амінокислоти триптофану. У межах шишкоподібного тіла, серотонін ацетилюється і метилюється до

мелатоніну.

Синтез і секреція мелатоніну регулюється денним світлом. Концентрація сироваткового мелатоніну є низькою протягом світового дня, і збільшується до максимуму протягом ночі. Біохімічний механізм: протягом світового дня активність лімітуючого ферменту в синтезі мелатоніну серотонін-N-ацетилтрансферази (NAT) низька, максимум активності відповідає максимуму темноти. Активність метилтрансферази не залежить від світла.

Макимум рецепторів мелатоніну виявлено в супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, передньому гіпофізі, сітківці та в декількох інших областях мозку.

Біологічні ефекти мелатоніну. Мелатонін має важливі ефекти в інтегрованому фотоперіодизмі й впливі на циркадні ритми.

Ефект мелатоніну у репродуктивних системах може бути підсумований як антигонадотропний. Інакше кажучи, мелатонін гальмує секрецію гонадотропних гормонів – лютеїнізуючого й фолікулолостимулюючого гормонів переднім гіпофізом. Значною мірою інгібуючий ефект пов'язаний з інгібуванням мелатоніном утворення гонадотропін-релізінг гормону в гіпоталамусі.

#### **2.4.4 Гормони щитоподібної залози (тиреоїдні гормони)**

Тиреоїдні гормони є похідними амінокислоти тирозину, що зв'язали ковалентно йод. Два головних тиреоїдних гормонів: тироксин (Т4 або L-3,5,3',5'-тетрайодтиронін) та трийодтиронін (Т3 або L-3,5,3'-трийодтиронін). Інші йодовані молекули мають слабку біологічну активність або взагалі не мають її; їх називають "реверс Т3" (3,3',5'-Т3).

Щитоподібна залоза продукує головним чином Т4, але Т3 значно більш активний гормон. Т3 утворюється в периферичних тканинах особливо печінці й нирках шляхом дейодинації Т4. Дейодинація Т4 також дає реверс Т3, молекулу без відомої метаболічної активності.

Тиреоїдні гормони – слабо розчинні у воді; більше 99% Т3 та Т4 циркулюють у крові в комплексі із транспортними білками. Носій тиреоїдних гормонів тироксин-єднальний глобулін, глікопротеїд, синтезований у печінці. Два інших носії – трастиреїн і альбумін. Транспортні білки формують стабільний пул тиреоїдних гормонів, з якого вивільняються активні, вільні гормони при зв'язуванні з рецепторами клітини-мішені.

Регуляція синтезу й секреції тиреоїдного гормону. Головний стимулятор синтезу тиреоїдних гормонів є ТТГ аденогіпофізу. Зв'язок ТТГ з рецепторами епітеліальних клітин щитоподібної залози підвищує всі процеси, необхідні для синтезу тиреоїдних гормонів, включаючи синтез транспортера йодиду, пероксидази щитоподібної залози й тиреоглобуліну.

Величина сигналу ТТГ також визначає показник ендоецитозу колоїду –чим вище концентрація ТТГ, тим більш високі показники ендоецитозу, і отже, секреція тиреоїдного гормону в циркуляцію. І навпаки, коли рівень ТТГ низький, показники синтезу тиреоїдного гормону й секреції зменшуються.

Щитоподібна залоза є частиною гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, регулюється секрецією тиреоїдного гормону за класичною схемою негативного зворотного зв'язку. Тиреотропний рилізінг (ТРГ) гормон гіпоталамуса стимулює секрецію тиреотропного гормону (ТТГ) аденогіпофізом, що посилює секрецію тиреоїдного гормону. Збільшення в крові концентрації тиреоїдних гормонів гальмує як ТТГ так і ТРГ і "вимикає" епітеліальні клітини щитоподібної залози. Пізніше, коли рівень тиреоїдного гормону знижується, сигнал негативного зворотного зв'язку зникає й система працює знову.

Здатність щитоподібної залози переміщати й концентрувати йодид із крові критично необхідна для синтезу тиреоїдних гормонів. Ключову роль у цьому процесі відіграє натрій-йодид симпортер, інтегральний білок мембрани, що перебуває на базолатеральній мембрані епітеліальних клітин щитоподібної залози. Натрій-йодид симпортер одночасно переміщує  $\text{Na}^+$  і  $\text{I}^-$  іони з позаклітинної рідини (тобто крові) в епітеліальну клітину щитоподібної залози. Цей процес являє приклад сполученого активного транспорту. Енергія забезпечується електрохімічним градієнтом натрію на мембрані; низька внутрішньоклітинна концентрація натрію підтримує роботу натрієвого насоса.

Натрій-йодид симпортер – найбільше експресований в епітеліальних клітинах щитоподібної залози. Більш низькі рівні експресії у молочній та слинній залозах, шлунку й товстому кишечнику, роль йодиду в цих тканинах невідома. Найбільш важливий стимулятор гена експресії білка симпортер – ТТГ. Він важливий для синтезу інших білків щитоподібної залози: пероксидази й тиреоглобуліну.

Синтез і секреція тиреоїдних гормонів. Фолікули щитоподібної залози служать як місцем синтезу, так і місцем накопичення тиреоїдних гормонів.

Синтез гормонів здійснюється в три стадії:

- продукція й акумуляція вихідних субстратів-попередників;
- синтез гормонів на базі попередника;
- вивільнення вільних гормонів і секреція в кров.

Епітеліальні клітини фолікулів синтезують глікопротеїн – тиреоглобулін і секретують його у вигляді колоїду в фолікулярні простори. Молекула тиреоглобуліну містить 134 тирозинів. Йод, або більш точно йодид ( $\text{I}^-$ ), поглинається із крові епітеліальними клітинами щитоподібної залози, які мають на зовнішній плазматичній мембрані натрій-йодид симпортер або йодну пастку. Як тільки йодид з'являється в клітині, він негайно переміщується у фолікул разом з тиреоглобуліном. Синтез тиреоїдних гормонів здійснюється ензимом пероксидазою щитоподібної залози, фермент локалізований на апікальній частині плазматичної мембрани епітеліальних клітин щитоподібної залози. Пероксидаза каталізує дві послідовні реакції:

- 1) йодування тирозинів у тиреоглобулін (органіфікація йодиду);
- 2) синтез тироксину (або трийодотироніну) із двох йодотирозинів.

При дії пероксидази, тиреоїдні гормони накопичуються в колоїді, на поверхні епітеліальних клітин щитоподібної залози. Гормон усе ще пов'язаний

з молекулою тиреоглобуліну.

Визволення його з тиреоглобуліну й виділення у вільному вигляді в кров здійснюється таким чином.

Епітеліальні клітини щитоподібної залози поглинають колоїд шляхом ендоцитозу – колоїд містить тиреоглобулін-пов'язаний тиреоїдний гормон. Навантажені колоїдом ендосоми зливаються з лізосомами, які містять гідролітичні ензими, що розщеплюють тиреоглобулін і звільняють тиреоїдні гормони. Вільні гормони з лізосом очевидно шляхом дифузії через базальну частину плазматичної мембрани клітини попадають у кров, де зв'язуються з транспортними білками й направляються до клітин-мішеней.

Регуляція синтезу й секреції тиреоїдних гормонів. Всі стадії синтезу тиреоїдних гормонів стимулюються ТТГ аденогіпофізу. Зв'язок ТТГ- рецептори в епітеліальних клітинах щитоподібної залози стимулює синтез йодного транспортера, пероксидазу щитоподібної залози й синтез тиреоглобуліну.

Величина сигналу ТТГ також визначає показник ендоцитозу колоїду –висока концентрація ТТГ веде до більш швидкого поглинання, і отже, звільнення тиреоїдного гормону в циркуляцію. І навпаки, коли рівні ТТГ є низькими, показники синтезу та секреції тиреоїдного гормону зменшуються.

#### **2.4.4.1 Кальцитонін**

Кальцитонін є гормоном, що бере участь у регуляції метаболізму кальцію й фосфору. У ссавців основне джерело кальцитоніну – парафолікулярні або С-клітини щитоподібної залози; гормон синтезують широкий ряд інших тканин, включаючи легені й кишечник. Кальцитонін – пептид з 32 амінокислотних залишків, які відщеплюються від попередника прогормону. Гормон містить єдиний дисульфідний місток, що формує пептидне кільце. Рецептор кальцитоніну – трансмембранний поліпептид із сімома спіралями, пов'язаний з G- білком.

Фізіологічні ефекти кальцитоніну. Доведено, що провідним ефектом кальцитоніну є регуляція метаболізму кальцію й фосфору. Кальцитонін сприяє зниженню кальцію крові.

Органи мішені. Кістка. Кальцитонін придушує резорбцію кості шляхом інгібування активності остеокластів, які лізують кісткову матрицю, звільняючи в кров кальцій і фосфор.

Нирки. Кальцитонін гальмує реабсорбцію цих двох іонів у каналцях, і визначає їхнє виведення із сечею.

У риб, гризунів і деяких свійських тварин, кальцитонін відіграє значиму роль у гомеостазі кальцію. У людини кальцитонін у найкращому разі відіграє незначну роль у регуляції концентрації кальцію крові .

Регуляція секреції кальцитоніну. Провідна роль у регуляції секреції гормону належить позаклітинній концентрації кальцію. Підвищення концентрації кальцію щодо його базального рівня стимулює секрецію кальцитоніну, секреція гормону пригнічена, коли концентрація кальцію падає нижче норми. Відома роль і безлічі інших гормонів, регулюючих секрецію

кальцитоніну, у тому числі показані роль і нервової регуляції.

Захворювання. Багато захворювань супроводжується підвищенням або зниженням рівня кальцитоніну, але із самим кальцитоніном ніякої патології не зв'язано.

Терапія кальцитоніном призначається при гіперкальціємії – хвороба Педжета, захворювання кісткової тканини й при певних типах остеопорозу.

Клітини щитоподібної залози, у яких він синтезується, мають рецептори, які зв'язують іони кальцію, що циркулюють у крові. Ці клітини контролюють рівень кальцію в циркуляції. Підвищення рівня іонів кальцію стимулює клітини і секрецію ними кальцитоніну.

Клітини кісткової тканини під дією кальцитоніну поглинають іони кальцію й сприяють його відкладенню у вигляді фосфату кальцію.

Клітини каналців нирок у відповідь на кальцитонін відповідають збільшенням його виділення, тобто зниженням реабсорбції.

Обидва типи клітин мають поверхневі рецептори для кальцитоніну.

Таким чином, кальцитонін сприяє відкладенню кальцію в костях і зміцненню кісток.

#### **2.4.5 Гормони паращитоподібних залоз (паратгормони)**

У паращитоподібних залозах синтезується група гормонів білків – паратгормонів. Найбільш активний з них – паратгормон (ПТГ). Він синтезується у вигляді попередника – препроПТГ, що містить 115 амінокислот. У ході процесінгу препроПТГ перетворюється в проПТГ (90 амінокислот) і потім у зрілий секретуємий ПТГ. Зрілий ПТГ містить 84 амінокислоти ( ПТГ1-84 ). У печінці, нирках, кістках і самих паращитоподібних залозах ПТГ1-84 метаболізує з утворенням С-кінцевого, N-кінцевого й серединного фрагментів.

ПТГ бере участь у підтримці концентрації іонів кальцію в плазмі крові, взаємодіючи з кістковою тканиною, нирковою й кишковою тканинами.

В кістках він збільшує метаболічну активність остеобластів, що виявляється мобілізацією кальцію з кісток з відновленням його рівня в позаклітинній рідині. Механізм дії паратгормону на кісткову тканину здійснюється через цАМФ, активацію цАМФ-залежних протеїназ, фосфоліпазу С, DAG, IP3.

Дія ПТГ на нирки. ПТГ, з одного боку, пригнічує реабсорбцію фосфатів, що веде до фосфатурії і гіпофосфатемії, з іншого – збільшує реабсорбцію кальцію у дистальних відділах каналців, тобто зменшує екскрецію кальцію.

Дія ПТГ на кишечник. ПТГ сприяє підвищенню усмокування кальцію.

Регуляція секреції. Швидкість секреції ПТГ залежить насамперед від концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у сироватці. На клітинах паращитоподібних залоз є рецептори кальцію, сполучені з G-білками. Навіть незначне зниження концентрації кальцію швидко стимулює секрецію ПТГ. На секрецію впливають також зміни концентрації магнію в крові й зміни запасів магнію в тканинах:

підвищення концентрації  $Mg^{2+}$  пригнічує секрецію ПТГ. Транскрипція гена ПТГ і синтез препроПТГ контролюються  $1,25(OH)2D3$ .

Секреція ПТГ перебуває у зворотній залежності від концентрації іонів кальцію й магнію в середовищі, а також від рівня імунореактивного ПТГ у крові.

Таким чином, ПТГ запобігає розвитку гіпокальціємії при недостатності кальцію в їжі, але цей ефект здійснюється за рахунок речовини кістки.

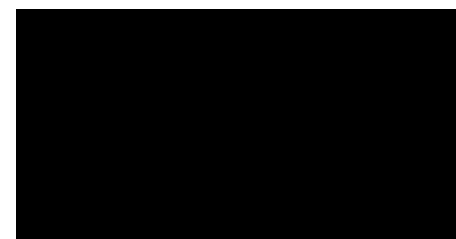
Фосфатний гомеостаз ПТГ. Парним кальцію іоном звичайно є фосфат; кристали гідроксиапатиту в кістках складаються з фосфату кальцію. Коли ПТГ стимулює розчинення мінерального матриксу кістки, фосфат вивільняється разом з кальцієм. ПТГ підвищує також нирковий кліренс фосфату. У підсумку сумарний ефект ПТГ на кістки й нирки зводиться до збільшення концентрації кальцію й зниження концентрації фосфату в позаклітинній рідині.

Дуже важливо, що тим самим перешкоджає перенасиченню плазми крові кальцієм.

#### 2.4.6 Гормони мозкового шару наднирників

Тканина мозкового шару наднирників утворена хромафінними клітинами, які гомологічні постгангліонарним симпатичним нейронам. Клітини містять гранули, які під дією хроматів забарвлюються в коричневий колір.

Адреналін – (епінефрин) (L-1 (3,4-Діоксіфеніл)-2-метиламінетанол) головний гормон мозкової речовини наднирників



Бере участь у реалізації реакцій типу «бий або біжи». Його секреція різко підвищується при стресових станах, відчутті небезпеки, при тривозі, страху, при травмах, опіках та шоківих станах. Дія адреналіну пов'язана з впливом на  $\alpha$ -і  $\beta$ -адренорецептори і багато в чому збігається з ефектами порушення симпатичних нервових волокон. Він викликає звуження судин органів черевної порожнини, шкіри і слизових оболонок; в меншій мірі звужує судини скелетної мускулатури, але розширює судини головного мозку. Артеріальний тиск під дією адреналіну підвищується. Однак пресорний ефект адреналіну виражений менше, ніж у норадреналіну в зв'язку з порушенням не тільки  $\alpha_1$  і  $\alpha_2$ -адренорецепторів, а й  $\beta_2$ -адренорецепторів судин. Зміни серцевої діяльності носять складний характер: стимулюючи  $\beta_1$ -адренорецептори серця, адреналін сприяє значному посиленню і збільшенню частоти серцевих скорочень, полегшенню атріовентрикулярної провідності, підвищенню автоматизму серцевого м'яза, що може привести до виникнення аритмій. Однак через підвищення артеріального тиску відбувається збудження центру блукаючих нервів, що роблять на серце гальмівний вплив, може виникнути тимчасова рефлекторна брадикардія. Адреналін – катаболічний гормон і впливає практично на всі види обміну речовин. Під його впливом відбувається підвищення вмісту глюкози в крові і посилення тканинного обміну. Будучи контрінсулярним гормоном і впливаючи на  $\beta_2$ -адренорецептори тканин і



печінки, адреналін посилює гліюконеогенез і гліюкогеноліз, гальмує синтез гліюкогену в печінці і скелетних м'язях, посилює захоплення і утилізацію гліюкози тканинами, підвищуючи активність гліюколітичних ферментів. Також адреналін посилює ліполіз і гальмує синтез жирів. Це забезпечується його впливом на  $\beta$ 2-адренорецептори жирової тканини. У високих концентраціях адреналін посилює катаболізм білків. Імітуючи ефекти стимуляції «трофічних» симпатичних нервових волокон, адреналін в помірних концентраціях, що не надають надмірного катаболічного впливу, надає трофічну дію на міокард та скелетні м'язи. Адреналін поліпшує функціональну здатність скелетних м'язів (особливо при стомленні). При тривалому впливі помірних концентрацій адреналіну відзначається збільшення розмірів (функціональна гіпертрофія) міокарда і скелетних м'язів. Імовірно цей ефект є одним з механізмів адаптації організму до тривалого хронічного стресу і підвищених фізичних навантажень. Разом з тим тривалий вплив високих концентрацій адреналіну призводить до посиленого білкового катаболізму, зменшення м'язової маси і сили, схуднення і виснаження. Це пояснює схуднення та виснаження при дистресі (стресі, що перевищує адаптаційні можливості організму).

Адреналін надає стимулюючу дію на центральну нервову систему, хоча й слабо проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Він підвищує рівень неспання, психічну енергію і активність, викликає психічну мобілізацію, реакцію орієнтування і відчуття тривоги, занепокоєння або напруги. Адреналін генерується при граничних ситуаціях.

Адреналін збуджує область гіпоталамуса, відповідальну за синтез кортикотропін рилізінг гормону, активуючи гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему. Підвищення концентрації кортизолу в крові, що виникає при цьому, підсилює дію адреналіну на тканини і підвищує стійкість організму до стресу і шоку.

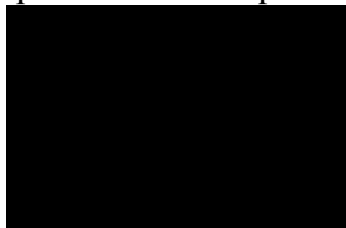
Адреналін також має виражену протиалергійну та протизапальну дію, гальмує вивільнення гістаміну, серотоніну, кінінів та інших медіаторів алергії та запалення з тучних клітин (мембраностабілізуючу дію), збуджуючи  $\beta$ 2-адренорецептори, що знаходяться на них, знижує чутливість тканин до цих речовин.

Адреналін викликає підвищення числа лейкоцитів у крові, частково за рахунок виходу лейкоцитів з депо в селезінці, частково за рахунок перерозподілу формених елементів крові при спазмі судин, частково за рахунок виходу не повністю зрілих лейкоцитів з кісткомозкового депо. Одним з фізіологічних механізмів обмеження запальних та алергічних реакцій є підвищення секреції адреналіну мозковим шаром надниркових залоз, що відбувається при багатьох гострих інфекціях, запальних процесах, алергічних реакціях. Протиалергійна дія адреналіну пов'язана в тому числі з його впливом на синтез кортизолу.

На згортання крові адреналін надає стимулюючу дію. Він підвищує число і функціональну активність тромбоцитів, що, поряд зі спазмом дрібних капілярів, зумовлює гемостатичну (кровоспинну) дію адреналіну. Одним з

фізіологічних механізмів, що сприяють гемостазу, є підвищення концентрації адреналіну в крові при крововтраті.

Норадреналін, норепінефрин – L-1-(3,4-Діоксіфеніл)-2-аміноетанол – гормон мозкової речовини надниркових залоз і нейромедіатор.



Відноситься до біогенних амінів, до групи катехоламінів. Норадреналін є попередником адреналіну. За хімічною будовою норадреналін відрізняється від нього відсутністю метильної групи у атома азоту аміногрупи бокового ланцюга, його дія як гормону багато в чому синергічна з дією адреналіну.

Дія норадреналіну пов'язана з переважним впливом на  $\alpha$ -адренорецептори. Норадреналін відрізняється від адреналіну набагато сильнішою судинозвужувальною і пресорною дією, значно меншим стимулюючим впливом на скорочення серця, слабкою дією на гладку мускулатуру бронхів і кишечника, слабким впливом на обмін речовин (відсутністю вираженого гіперглікемічного, ліполітичного і загального катаболічного ефекту). Норадреналін в меншій мірі підвищує потребу міокарда та інших тканин у кисні, ніж адреналін. Норадреналін бере участь у регуляції артеріального тиску і периферичного судинного опору. Наприклад, при переході з лежачого положення в стояче або сидяче рівень норадреналіну в плазмі крові в нормі вже через хвилину зростає в кілька разів.

Норадреналін бере участь у реалізації реакцій типу «бий або біжи», але в меншій мірі, ніж адреналін. Рівень норадреналіну в крові підвищується при стресових станах, шоці, травмах, крововтратах, опіках, при тривозі, страху, нервовому напруженні.

Кардіотропна дія норадреналіну пов'язана із стимулюючим його впливом на  $\beta$ -адренорецептори серця, однак  $\beta$ -адреностимулююча дія маскується рефлекторною брадикардією і підвищенням тону блукаючого нерва, викликаними підвищенням артеріального тиску.

Норадреналін викликає збільшення серцевого викиду. Внаслідок підвищення артеріального тиску зростає перфузійний тиск в коронарних і мозкових артеріях. Разом з тим, значно зростає периферичний судинний опір і центральний венозний тиск.

## **2.4.7 Гормони підшлункової залози**

### **2.4.7.1 Інсулін**

Інсулін – дволанцюговий поліпептид, складається з 51 амінокислотного залишку й має молекулярну масу близько 6000. Його короткий ланцюг А складається з 21 залишку амінокислот, а більш довгий ланцюг В – з 30 залишків. Обидва ланцюги зв'язані між собою двома дисульфідними містками (7-7 і 20-19)

Біосинтез. Інсулін синтезується у вигляді препрогормона (мол. маса 11 500). Гідрофобна лідерна послідовність, що складається з 23 амінокислот (пре-фрагмент) направляє молекулу-посередник у цистерну

ендоплазматичного ретикулуму й там відділяється. У результаті утворюється молекула проінсуліну, що приймає конформацію, необхідну для утворення потрібних дисульфідних містків. Молекула проінсуліну розщеплюється в декількох специфічних ділянках з утворенням еквімолярних кількостей зрілого інсуліну й С-пептиду.

Нормальні  $\beta$ -клітини секретують, крім інсуліну, еквімолярну кількість С-пептиду. До потрапляння в периферичну кровоносну систему, інсулін і С-пептид попадають у печінку, де деградує 50 % інсуліну, у той час як С-пептид не піддається ніяким впливам. Одночасне вимірювання концентрацій циркулюючого інсуліну й С-пептиду в кровообігу найбільш точно відображає рівень секреції інсуліну.

С-пептид: застосування при діагностиці діабетичного статусу.

Визначення рівня секреції інсуліну. Як уже згадувалося вище, нормальні  $\beta$ -клітини секретують, крім інсуліну, еквімолярну кількість С-пептиду й від 2 до 3 відсотків проінсуліну і його похідних (продуктів неповного протеолізу проінсуліну). До останнього часу, співвідношення між С-пептидом, інсуліном і проінсуліном у кровообігу в людей, що не страждають діабетом, по цілому ряді причин, точно не визначалося (немає статистичних даних). У даний момент, існують методики визначення С-пептиду й проінсуліну в кровообігу. Подібні вимірювання можливі тільки при відсутності в крові антитіл на інсулін. Однак, у багатьох пацієнтів (страждаючих інсулін залежним цукровим діабетом), що приймають інсулін, у кровообігу є антитіла до інсуліну, присутність яких обумовлена прийомом екзогенного інсуліну. Ці антитіла зв'язують ендogenous інсулін так само добре, як і екзогенний, крім того, відбувається зв'язування й інших молекул (проінсуліну і продуктів його неповного протеолізу), що робить необхідною екстракцію сироватки при низьких рН до аналізу.

Таким чином, актуальними для досліджень представляються два завдання:

1) визначення співвідношення в кровообігу імунореактивного інсуліну, С- пептиду й проінсуліну в нормі (у здорових людей) за допомогою високочутливого й високоселективного радіоімунного аналізу цих трьох поліпептидів.

2) визначення тотальних концентрацій імунореактивного інсуліну, С- пептиду й проінсуліну в пацієнтів, що приймають тривалий час екзогенний інсулін. Визначення загального рівня імунореактивного інсуліну ускладнюється присутністю проінсуліну в досліджуваних пробах. Дослідження показали, що в нормі концентрація С-пептиду значно вище, ніж інсуліну. У літературі наведені дані часу життя ендogenous С- пептиду - 20 хвилин, а імунореактивного інсуліну - від 4 до 10 хвилин (по різних джерелах) і проінсуліну – 17,2 хвилини. Таким чином, найбільш точну картину про функціонування  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози представляє вимірювання рівнів С- пептиду й проінсуліну.

Проблеми діагностики цукрового діабету.

Хворим інсулінзалежним цукровим діабетом (ІЗЦД) для корегування

кількості екзогенного інсуліну, що вводиться, досить важливо вимірювати залишкову активність  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса. На відміну від інсуліну С-пептид не деградує в печінці й тому вимірювання концентрації С-пептиду в кровообігу є надійним показником синтезу інсуліну. Однак при вимірюванні рівня С-пептиду, необхідно враховувати присутність у сироватці проінсуліну, у складі якого є С-пептид. Крім цього, необхідно брати до уваги зміни метаболізму гормонів при різних захворюваннях. Так, наприклад, у хворих цирозом печінки спостерігається зниження ступеня деградації інсуліну, що приводить до розвитку гіперінсулінемії.

Печінка є основним контролюючим органом метаболізму вуглеводів, ліпідів і білків, а також основним місцем дії й деградації багатьох гормонів. Тому не дивно, що захворювання печінки асоційовані з порушенням метаболізму й змінами концентрацій гормонів, що циркулюють у кровообігу. Точно встановлено, що при цирозі печінки зниження толерантності до глюкози (яку вводять орально й внутрівнено) асоційовано з абсолютним або відносним підвищенням концентрації інсуліну. Базовий рівень інсуліну зростає, що є перебільшеною відповіддю на глюкозу, що вводиться. Схоже збільшення було показано, хоча й менш явно, при неспроможності печінки й гострому вірусному гепатиті. Виключенням є активний вірусний гепатит, при якому натщесерце спостерігається середня гіперглікемія й несприйняття глюкози, а при глюкозі, що вводиться внутрівнено, відзначається зниження інсулінової відповіді. Схожі явища були виявлені й для середньої форми цукрового діабету. Після кортикостероїдної терапії рівень інсуліну приходив у норму. Ці явища можуть бути пов'язані з ушкодженнями підшлункової залози, можливо імунологічного походження, що призводять до гіпоінсулінемії (яка, як правило, є однією з форм захворювань печінки) і середньої форми цукрового діабету. На завершення хотілося б відзначити, що на дійсний момент створені всі передумови не тільки для вивчення біологічної ролі С-пептиду, для якого показана наявність біологічної активності, але й для створення діагностикумів для визначення діабетичного статусу пацієнта, заснованих на використанні радіоактивно міченого С-пептиду й моноклональних антитіл на С-пептид, що не дають перехресну реакцію з інсуліном.

Дія інсуліну. Хоча механізм дії інсуліну вивчається більше 60 років, природа внутрішньоклітинного сигналу залишається невідомою.

Інсуліновий рецептор сам є ферментом тирозинкіназою, чутливим до інсуліну, оскільки при зв'язуванні інсуліну він піддається автофосфорилуванню.

Регуляція секреції. Підшлункова залоза людини секретує до 40-50 од. інсуліну в добу, що відповідає 15-20% загальної кількості гормону в залозі. Секреція інсуліну - енергозалежний процес, що відбувається за участю системи мікротрубочок і мікрофіламентів острівкових  $\beta$ -клітин і ряду медіаторів.

Підвищення концентрації глюкози в крові - головний фізіологічний стимул секреції інсуліну. Граничною для секреції інсуліну є концентрація глюкози натщесерце 80-100 мг%, а максимальна реакція досягається при

концентрації глюкози 300-500 мг%. Секреція інсуліну у відповідь на підвищення концентрації глюкози носить двохфазний характер. Негайна відповідь, або перша фаза реакції, починається в межах 1 хв. після підвищення концентрації глюкози й триває протягом 5-10 хв. Потім настає більш повільна й тривала друга фаза, що обривається відразу після видалення глюкозного стимулу. Відповідно до існуючих уявлень, наявність двох фаз відповідної реакції інсуліну відбиває існування двох різних внутрішньоклітинних компартментів, або пулів, інсуліну. Абсолютна концентрація глюкози в плазмі - не єдина детермінанта секреції інсуліну. У-клітини реагують і на швидкість зміни концентрації глюкози в плазмі.

При пероральному введенні глюкози відбувається набагато більш сильна стимуляція секреції інсуліну, ніж при її внутрішньовенному введенні. Звідси випливає, що на секрецію інсуліну крім глюкози впливають також і різні гормони шлунково-кишкового тракту, такі, як секретин, холецистокінін, гастрин і ентероглюкагон. Однак найбільша роль у цьому процесі належить шлунковому інгібіторному поліпептиду (ШІП).

Передбачаються два різних механізми регуляції глюкозою секреції інсуліну. Відповідно до однієї гіпотези, глюкоза взаємодіє з рецептором, локалізованим, імовірно, на поверхневій мембрані У-клітини, що й призводить до активації механізму секреції. Друга гіпотеза виходить із того, що в стимуляції секреції інсуліну беруть участь внутрішньоклітинні метаболіти або швидкість таких метаболічних шляхів, як пентозофосфатний шунт, цикл лимонної кислоти або гліколіз. Обидві гіпотези знайшли експериментальні підтвердження.

На вивільнення інсуліну впливає безліч гормонів. Альфа-адренергічні, особливо адреналін, пригнічують секрецію інсуліну навіть при стимуляції цього процесу глюкозою. Бета-адренергічні агоністи стимулюють секрецію інсуліну, імовірно, шляхом підвищення концентрації внутрішньоклітинного цАМФ. Саме цей механізм, очевидно, лежить в основі дії шлункового інгібіторного пептиду, що підвищує секрецію інсуліну, а також в основі ефектів високих концентрацій ТТГ, АКТГ, гастрину, секретину, холецистокініну й ентероглюкагону.

При хронічній взаємодії надлишкових кількостей гормону росту, кортизолу, плацентарного лактогену, естрогенів і прогестинів секреція інсуліну також підвищується. Тому й не дивно, що на пізніх строках вагітності секреція інсуліну значно зростає.

Секрецію інсуліну стимулюють багато лікарських препаратів, однак у терапевтичних цілях найчастіше використовуються похідні сульфонілсечовини. Для лікування діабету типу II (інсулін незалежного) широко застосовують такі засоби, як толбутамід, що стимулює секрецію інсуліну іншим способом, ніж глюкоза.

При стимуляції секреції глюкозою зростає споживання ПРО 2 і використання АТФ. Це пов'язано з індукованою  $K^+$  деполяризацією мембрани,

що призводить до швидкого проникнення в клітину  $\text{Ca}^{2+}$  по потенціал-залежному каналу. Злиття інсулінотримуючих секреторних гранул із плазматичною мембраною й секреція інсуліну, що в результаті відбувається, – залежний від кальцію процес. Стимуляція секреції інсуліну глюкозою відбувається й за участю метаболітів фосфатидилінозиту. У процесі секреції інсуліну бере участь і цАМФ.

Метаболізм. У нормі період його напівжиття не досягає й 3-5 хв. Метаболічні перетворення інсуліну відбуваються в основному в печінці і нирках.

#### 2.4.7.2 Глюкагон

Глюкагон – 29-членний одноланцюговий поліпептид (мол. маса 3485), що складається з 29 амінокислотних залишків.

Утворюється у  $\alpha$ -клітинах острівкового апарату підшлункової залози, а також у шлунково-кишковому тракті й виконує важливу роль насамперед у регуляції вуглеводного й жирового обміну.

Фізіологічні ефекти глюкагону, як правило, протилежні ефектам інсуліну. Якщо інсулін сприяє накопиченню енергетичних субстратів, стимулюючи глікогенез, ліпогенез і синтез білка, то глюкагон, стимулюючи глікогеноліз і ліполіз, викликає швидку мобілізацію джерел потенційної енергії з утворенням глюкози й жирних кислот відповідно. Глюкагон – найбільш активний стимулятор глюконеогенезу; крім того, він володіє й кетогенною дією.

Печінка – основна мішень глюкагону. Зв'язуючись зі своїми рецепторами на плазматичній мембрані гепатоцитів, глюкагон активує аденілатциклазу. Генерує при цьому цАМФ у свою чергу активує фосфорілазу, що прискорює розпад глікогену, а одночасне інгібування глікогенсинтетази гальмує утворення останнього. Для цього ефекту характерна й гормональна, і тканинна специфічність: глюкагон не впливає на глікогеноліз у м'язах, а адреналін активний і в м'язах і в печінці.

Підвищений вміст цАМФ індукує синтез ряду ферментів глюконеогенезу, стимулюючи перетворення амінокислот у глюкозу. Глюкагон опосередковано через цАМФ підвищує швидкість транскрипції ключового ферменту глюконеогенезу.

Сумарний ефект глюкагону в печінці зводиться до підвищеного утворення глюкози. Оскільки більша її частина залишає печінку, концентрація глюкози в крові під впливом глюкагону підвищується.

Глюкагон – потужний ліполітичний агент. Підвищуючи вміст цАМФ в адіпоцитах, він активує гормон-чутливу ліпазу. Жирні кислоти, що утворюються при цьому у великій кількості, можуть використовуватися як джерела енергії або перетворюються в кетонів тіла (ацетоацетат і  $\beta$ -гідроксимасляну кислоту). Це важливий аспект метаболізму при діабеті, оскільки при інсуліновій недостатності вміст глюкагону завжди підвищений.

Біосинтез і метаболізм. Глюкагон синтезується у вигляді великого попередника – проглюкагону (мол. маса близько 9 000). Виявлено й більші

молекули, однак не зрозуміло, чи є вони попередниками глюкагону або близькоспорідненими пептидами. Лише 30-40% імунореактивного "глюкагону" у плазмі доводиться на частку панкреатичного глюкагону. Інша частина – це великі молекули, позбавлені біологічної активності. Період напівжиття глюкагону малий (близько 5 хв.).

Інактивація цього гормону відбувається в печінці під дією ферменту, що, розщеплюючи зв'язок між Ser-2 і Gln- 3, видаляє з N-кінця дві амінокислоти. Печінка – перший бар'єр на шляху секретуємого глюкагону, і, оскільки вона швидко інактивує цей гормон, вміст його в крові ворітної вени набагато вище, ніж у периферичній крові.

Регуляція секреції. Секреція глюкагону пригнічується глюкозою – ефект, що підкреслює протилежну метаболічну роль глюкагону й інсуліну. Чи пригнічує глюкоза секрецію глюкагону безпосередньо або її інгібуючий ефект опосередковується дією інсуліну або ІПФР-1, не відомо, оскільки секрецію обох останніх гормонів інгібує вивільнення глюкагону. На його секрецію впливають і багато інших сполук, включаючи амінокислоти, жирні кислоти й кетонів тіла, гормони шлунково-кишкового тракту й нейромедіатори.

#### **2.4.8 Дифузна ендокринна система**

Дифузна ендокринна система (ДЕС) – відділ ендокринної системи (нейроендокринної системи), представлений розсіяними в різних органах ендокринними клітинами (апудоцитами), які продукують агландулярні гормони (пептиди, за винятком кальцитріолу). Синоніми ДЕС: АПУД-система, паракринна система, дифузна нейроендокринна система, ПОДАП-система, система світлих клітин, хромафінна система, гастроентеропанкреатична система та ін. Ключові ознаки ДЕС: 1) дифузне (розкидане) розташування її клітин на відміну від секретуючих клітин ендокринних залоз, зібраних в одному місці в складі залози, 2) утворення регуляторних речовин у вигляді біогенних амінів і / або пептидних гормонів.

Біологічно активні сполуки, що утворюються в клітинах ДЕС, виконують ендокринну, нейрокринну, нейроендокринну, а також паракринну функції. Цілий ряд властивих їм сполук вивільняється не тільки з клітин ДЕС, але також і з нервових закінчень.

АПУД-систему становлять близько 40 типів клітин, що виявляються в ЦНС (гіпоталамусі, мозочку), залозах внутрішньої секреції (гіпофізі, шишкоподібному тілі, щитовидній залозі, острівцях підшлункової залози, надниркових залозах, яєчниках), в шлунково-кишковому тракті, легенях, нирках і сечових шляхах, парагангліях і плаценті. Припускають, що єдиним ембріональним попередником клітин АПУД-системи є так званий нейроендокринно-програмований епібласт. Крім здатності до синтезу біогенних амінів (катехоламінів, серотоніну, гістаміну) і фізіологічно активних пептидів, клітини АПУД-системи – апудоцити – мають ще одну спільну рису - наявність в них особливого ферменту - нейрон специфічної енолази.

Склад дифузної ендокринної системи. ДЕС утворена апудоцитами

(APUD-клітинами) - це секретуючі клітини, здатні поглинати амінокислоти-попередниці і виробляти з них активні аміни і / або низькомолекулярні пептиди за допомогою реакції декарбоксілювання амінокислоти-попередниці.

Назва «APUD» утворена з перших літер англійських слів:

A – amines – аміни;

P – precursor – попередник;

U – uptake – засвоєння, поглинання;

D – decarboxylation – декарбоксілювання.

#### **2.4.8.1 Гастроентеропанкреатична ендокринна система**

Гастроентеропанкреатична ендокринна система – відділ ендокринної системи, представлений розсіяними в різних органах травної системи ендокринними клітинами (апудоцитами) і пептидергічними нейронами, які продукують пептидні гормони. Є найбільш вивченою частиною дифузної ендокринної системи і включає приблизно половину її клітин.

Ендокринні клітини шлунка. Основними ендокринними клітинами шлунка є ентерохромафіноподібні клітини (ECL-клітини), які складають 35% нейроендокринних клітин шлунка здорової людини, G-клітини (26%) і D-клітини. ECL-клітини секретують гістамін, G-клітини - гастрин, D-клітини - соматостатин. ECL-і D-клітини розташовуються поруч з секретуючими соляну кислоту париетальними клітинами і, таким чином, забезпечують паракринний характер регуляції їх гістаміном і соматостатином. G-клітини розташовуються в астральній частині шлунка. Від G-клітин до париетальних клітин гастрин транспортується кров'ю по ворітним судинам і загальному системному кровообігу. Секреція клітин шлунка істотно залежить від кислотності шлункового вмісту.

Ендокринні клітини дванадцятипалої і тонкої кишок. В тонкій кишці більшість ендокринних клітин розташовується в криптах дванадцятипалої кишки, менша - в проксимальній частині порожньої кишки і ще менша в дистальній частині тонкої кишки і в клубовій кишці. Ендокриноцити кишечника розташовуються серед поверхневого епітелію кишки. У проксимальних відділах тонкої кишки представлений найбільший серед інших органів ШКТ набір ендокринних клітин: I-клітини, які продукують холецистокінін, S-клітини - секретин, K-клітини – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, M-клітини – мотилін, D-клітини – соматостатин, G-клітини – гастрин та ін. У дванадцятипалій і порожній кишках знаходиться абсолютна більшість з усіх I-, S-, і K-клітин організму.

Ендокринні клітини клубової і товстої кишок. У слизовій оболонці дистальної частини клубової кишки і в товстій кишці розташовуються L-клітини – клітини, які продукують глюкагоноподібний пептид-1 і пептид YY. L-клітини є найбільш чисельними ендокринними клітинами кишечника. У таблиці відображено походження відомих гормонів гастроентеропанкреатичної ендокринної системи.



Таблиця 2.4.8.1 – Регуляторні пептиди гастроентеропанкреатичної ендокринної системи

Регуляторний пептид ШКТ	Тип апудоцита	Локалізація апудоцитів у КШТ
ВІП	D1-клітина	Кишечник, підшлункова залоза (ПшЗ)
Гастрин	G-клітина	Шлунок, дванадцятипала кишка
ГІП	K-клітина	дванадцятипала (12п) та порожня кишка
Глюкагон	A-клітина	ПшЗ
Грелін	P/D1-клітини	Шлунок, епсілон-клітини ПшЗ
Інсулін	B-клітини	ПшЗ
Мотилін	M-клітини	12п, порожня
Нейротензин	N-клітини	Клубова і товста кишки
Панкреатичний поліпептид	PP-клітина	ПшЗ
Поліпептид YY	L-клітина	Клубова і товста кишки
Секретин	S-клітина	12п, порожня кишка
Соматостатин	D-клітина	Шлунок, ПшЗ, тонка і товста кишки
Субстанція P	ECL-клітина	Шлунок
Холецитокінін	I-клітина	12п, порожня кишка
Ентероگлюкагон	L-клітина	Клубова і товста кишки

ВІП (вазоактивний інтестинальний пептид). ВІП – пептид з 28 амінокислотами, структурно пов'язаний із секретинном. Дуже широко розповсюджений у периферичній і центральній нервовій системах. Має широке коло біологічної дії. У травній системі ВІП стимулює релаксацію гладких м'язів (сфінктери стравоходу, шлунка, жовчного міхура), стимулює секрецію води в панкреатичний сік та жовч, інгібує секрецію соляної кислоти, усмоктування в порожнині кишечника.

ГІП (глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, інкретин) – основна функція - стимуляція секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози у відповідь на прийом їжі. Крім того, ГІП інгібує абсорбцію жирів, пригнічує реабсорбцію натрію і води в травному тракті, інгібує ліпопротеїнліпазу.

Грелін виробляється і виділяється X / A-подібними ентероендокринними клітинами шлунка, секретуючими кислоту. Оскільки P/D1-подібні клітини експресують грелін, вони іноді називаються клітини греліну або G<sub>г</sub> клітини. Менші кількості греліну вивільняються в тонкій кишці і ще менше в товстій кишці. Основний ефект греліну проявляється в межах центральної нервової системи на рівні дугоподібного ядра, де він стимулює викид нейропептиду Y. У гіпоталамусі дія греліну призводить до активації АМПК (5'АМФ протеїнкінази), до зниження внутрішньоклітинного рівня довголанцюгових жирних кислот. Зниження рівня жирних кислот, є молекулярним сигналом, який призводить до підвищеної експресії нейропептиду Y. Рецептор греліну пов'язаний з G-білком, рецепція супроводжується активацією ФЛС-γ з

наступною активацією ПКС і додатковою активацією ПКА. Секреція греліну зворотна такої для інсуліну. Основними механізмами, стимулюючими синтез греліну є голодування, гіпоглікемія і лептин. І навпаки, гальмування синтезу греліну надають прийом їжі, гіперглікемія та ожиріння. Дія греліну на рівні збільшення секреції нейропептиду Y є повною протилежністю для лептину, який пригнічує вивільнення нейропептиду Y. Додаткові ефекти греліну включають інгібування експресії прозапальних цитокінів, вплив на екзокринну та ендокринну функції підшлункової залози, контроль секреції шлункового соку і рухової функції шлунка, вплив на сон, пам'ять і тривогу, поведінкові реакції.

**Секретин.** Функція секретину – стимуляція виділення підшлунковою залозою бікарбонату, що нейтралізує кислий вміст.

Орган-мішень – підшлункова залоза, яка продукує бікарбонат. Таку ж реакцію на секретин дає жовчний міхур. Підвищення рН виключає секрецію секретину.

**Холецистокінін (ХЦК, панкреозимін)** – інтестинальний 33-членний пептид, що регулює, в основному, панкреатичну секрецію й жовчовиділення. ХЦК, як гастроінтестинальний гормон, регулює білкову секрецію підшлункової залози, скорочувальну активність жовчного міхура, а також цілісність мукозного шару шлунково-кишкового тракту. У цьому зв'язку ХЦК розглядається як потужний фактор захисту шлунка при алкогольному ушкодженні; у цю функцію пептиду залучені ендogenousні простагландини.

ХЦК – один з найбільш "популярних" пептидів нейро-ендокринного профілю. Виявлений як у периферичних тканинах, так і в центральній нервовій системі. Бере участь у регуляції функцій шлунково-кишкового тракту, однак останнім часом привертає все більшу увагу як регулятор поведінкових фізіологічних актів. Володіє антидепресантною дією; має відношення до патогенезу шизофренії й емоцій страху; рецептори холецистокініну виявлені в клітинах імунної системи; ХЦК контролює ріст клітин панкреаса. ХЦК відіграє роль в спільній з іншими медіаторами регуляції больової чутливості.

**Панкреатичний поліпептид (ПП).** Синтезується і виділяється клітинами типу PP в межах периферії панкреатичних острівців. Стимул для випуску ПП – потрапляння їжі в організм, рівень секреції ПП пропорційний споживанню калорій. Гуморальні сигнали, які беруть участь в опосередкуванні секреції ПП при прийомі їжі включають грелін, ХЦК, мотилін і секретин. Крім того, до збільшення випуску ПП призводить гіпоглікемія. Дії ПП включають затримку спорожнювання шлунка, жовчного міхура, гальмування скорочень і ослаблення екзокринної секреції підшлунковою залозою. ПП грають важливу роль в регуляції насичення (відчуття повного шлунка). У гладких людей є знижений рівень секреції ПП у відповідь на прийом їжі, в той час як при нервовій анорексії спостерігається підвищене звільнення ПП після споживання їжі.. Панкреатичний поліпептид YY (ПYY) синтезується і секретується ентероендокринними L-клітинами клубової і товстої кишки. У центральній нервовій системі (ЦНС) ПYY виявляється в гіпоталамусі, довгастому мозку,

мосту і спинному мозку. Секреція ПУУ призводить до зниження моторики кишечника, уповільнення випорожнення шлунка та жовчного міхура, гальмування скорочення кишечника. Кількість ПУУ, що виділяється у відповідь на попадання в організм їжі, пропорційна споживанню калорій. ПУУ грає важливу роль у ситості. Через ЦНС ПУУ робить свій вплив на насичення в результаті дій в гіпоталамусі.

#### **2.4.8.2 Гормони серця. Родина натрійуретичних пептидів**

Натрійуретичний пептид передсердя (ПНП) – гормон з натрійуретичними, діуретичними й вазодилатуючими властивостями – був відкритий на початку 80-х років. ПНП утримується в багатьох тканинах, але найбільш багаті їм передсердя. Фізіологічно активний ПНП являє собою С-термінальний пептид, що складається з 28 амінокислотних залишків. Структурною й функціональною подібністю із ПНП володіють мозковий натрійуретичний пептид (МНП), уперше виділений із тканини головного мозку та натрійуретичний пептид С-типу (СНП). Ефекти ПНП і МНП досить близькі, якщо не тотожні, а СНП, незважаючи на свою назву, позбавлений натрійуретичної активності й володіє лише вазодилатуючими властивостями.

Ідентифіковано три типи рецепторів для родини ПНП - А, В і С, що розташовуються на клітинній мембрані й містять гуанілатциклазу. Припускають, що рецептори А і В здійснюють сигнальні функції, а рецептори С-типу регулюють концентрацію гормонів у крові. Натрійуретичні пептиди також інактивуються нейтральною ендопептидазою – ферментом із широкою субстратною специфічністю, що міститься в різних тканинах, включаючи легені й нирки.

Натрійуретичні пептиди є фізіологічними антагоністами системи ренін – ангіотензин – альдостерон і протидіють підвищенню судинного тону, збільшенню секреції альдостерону, стимуляції реабсорбції натрію й гіпертрофії судинної стінки. Рівень СНП у крові не залежить від стану центральної гемодинаміки, даний пептид в основному є паракринним гормоном, що регулює судинний тонус.

У хворих із хронічною недостатністю кровообігу (ХНК) підвищення концентрації ПНП і МНП є постійною й ранньою ознакою. У сучасних дослідженнях з оцінки ефективності фармакологічних препаратів при ХНК прийнято визначати рівень ПНП і МНП як чутливих показників, що відображують ефективність лікування. Є дані про те, що гіперсекреція ПНП і МНП у ранній термін інфаркту міокарда дозволяє ідентифікувати хворих з дисфункцією лівого шлуночка, які повинні одержувати лікування інгібіторами ферменту, що конвертує ангіотензин.

#### **2.4.8.3 Гормони нирок**

Нирки людини виділяють два гормони: еритропоетин (ЕПО) і кальцитріол (1,25 [ОН]<sub>2</sub> D<sub>3</sub>), а також фермент ренін.

Еритропоетин є глікопротеїном. Він діє на кістковий мозок, щоб

збільшити виробництво червоних кров'яних тілець. Стимули, такі як кровотеча або перехід на великі висоти (де кисень є рідкісним) викликають звільнення ЕРО.

Кальцитріол – 1,25 [ОН] 2 D3, активна форма вітаміну D. Він є похідним від кальциферолу (вітаміну D3), який синтезується в шкірі при дії УФ променів сонця. Кальцитріол:

- у клітинах кишечника сприяє засвоєнню кальцію з їжі;
- сприяє мобілізації кальцію з кісток в кров.

Рецептори кальцитріолу знаходяться у цитоплазмі. Гормон-рецепторний комплекс індукує транскрипцію генів.

Розлади при дефіциті гормону: рахіт у дитинстві, остеомалаяція у дорослих.

Найбільш поширеними причинами дефіциту гормону є недостатня кількість вітаміну D у раціоні або недостатній вплив сонця.

Ренін. Одна з функцій нирок – контроль і корегуючі дії артеріального тиску, якщо він має знизитися. Нирка робить це шляхом секреції реніну – протеолітичного ферменту. Субстрат реніну ангіотензиноген I, пептид плазми крові. Фермент відщеплює від ангіотензиногену I фрагмент, що містить 10 амінокислот, з утворенням ангіотензину I. Ангіотензин I розщеплюється пептидазою, що виділяється кровоносними судинами. Ця пептидаза називається ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ). Продукт реакції – ангіотензин II, який містить 8 амінокислот. Ангіотензин II

- звужує стінки артеріол;
- стимулює реабсорбцію іонів натрію у проксимальних канальцях нирок;
- стимулює вивільнення альдостерону корою надниркових залоз.

Альдостерон сприяє збільшенню реабсорбції натрію і води, збільшує силу серцевих скорочень; стимулює гіпофіз до секреції вазопресину. Всі ці дії призводять до підвищення артеріального тиску.

#### **2.4.8.4 Гормони печінки**

Інсуліноподібний фактор росту-1, або ІФР-1, або соматомедин С – один з найважливіших представників родини інсуліноподібних факторів росту, що здійснюють ендокринну, аутокринну і паракринну регуляцію процесів росту, розвитку та диференціювання клітин і тканин організму. ІФР-1 є найважливішим ендокринним посередником дії гормону росту, чому і називається також соматомедин С. ІФР -1 виробляється гепатоцитами печінки у відповідь на стимуляцію їхніх соматотропінових рецепторів. У периферичних тканинах саме ІФР-1 забезпечує практично всі фізіологічні ефекти соматотропного гормону.

ІФР-1 також забезпечує зворотній зв'язок з гіпоталамусом і гіпофізом по соматотропній осі: від рівня ІФР-1 в крові залежить секреція соматотропін-релізинг-гормону і соматотропного гормону. При низькому рівні ІФР-1 в крові секреція соматотропін-релізинг-гормону і соматотропіну зростає, при високому – знижується. Також ІФР-1 регулює секрецію соматостатину:

високий рівень ІФР-1 призводить до росту секреції соматостатину, низький – до її зниження. Цей механізм є ще одним способом регуляції рівня соматотропного гормону в крові.

Рівень ІФР-1 в крові залежить від дії на печінку не тільки соматотропного гормону, а й статевих стероїдів і тиреоїдних гормонів, глюкокортикоїдів, інсуліну. При цьому інсулін, андрогени, естрогени підвищують секрецію ІФР-1 печінкою, а глюкокортикоїди її знижують. Це є однією з причин синергізму інсуліну, соматотропіну, статевих і тиреоїдних гормонів у відношенні до процесів росту та розвитку організму, росту і диференціювання тканин, і однією з причин характерної гальмуючої дії глюкокортикоїдів на процеси лінійного росту, статевого дозрівання.

#### **2.4.8.5 Гормони жирової тканини**

Жирова тканина є важливим ендокринним органом, який виділяє численні білкові гормони у тому числі лептин, адіпонектин і резистин. Ці гормони в цілому впливають на енергетичний обмін, який становить великий інтерес для розуміння та лікування цукрового діабету 2 типу та ожиріння.

Лептин – пептид, центральна функція - регулювання загальної маси тіла шляхом обмеження прийому їжі і збільшення витрати енергії. Лептин також бере участь у регуляції нейроендокринної осі, запальних реакцій, артеріального тиску і кісткової маси. Існує пряма залежність між кількістю жиру в організмі і циркулюючим рівнем лептину. Лептин активізує вісь пригнічення апетиту. Дії лептину реалізуються через рецептори, експресовані в гіпоталамусі і на клітинах вродженого і набутого імунітету. Підтипи рецепторів лептину експресуються в чисельних тканинах, включаючи м'язи, печінку, нирки, надниркові залози, лейкоцити і ендотелій судин. Активація рецепторів призводить до підвищення активності фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) і АМРК через Jak / STAT сигнальні шляхи. Рецепція лептину призводить до активації мультимолекулярних сигнальних комплексів в гіпоталамусі і в периферичних тканинах, які регулюють клітинний ріст і виживання. Рівні лептину вище у жінок порівняно з чоловіками: андрогени гальмують експресію лептину, а естрогени стимулюють. Симпатична нервова система викликає зниження рівню циркулюючого лептину через викид катехоламінів. Цей ефект катехоламінів опосередковується за рахунок активації  $\beta$ -адренорецепторів. Лептин впливає на запальні процеси. Лептин модулює функцію циркулюючих Т-хелперів 1, сприяє збільшенню їх кількості й секреції ними цитокінів. Крім того, лептин зменшує апоптоз тимоцитів і збільшує клітинність тимусу. Зниження рівня лептину знижує імунний захист. Проте, дуже висока концентрація лептину сприяє розвитку аутоімунної патології. Гостре підвищення прозапальних цитокінів сприяє збільшенню сироваткових рівнів лептину, тоді як, хронічне призводить до зниження рівня сироваткового лептину.

Адипонектин. Біологічні ефекти адипонектину – збільшення чутливості до інсуліну і окислення жирних кислот. Це глікозильований білок, до складу якого

входять три субодиниці (тример). Активність адіпонектину пригнічується адренергічною стимуляцією і глюкокортикоїдами. Синтез і секреція адіпонектину стимулюється інсуліном і пригнічується TNF- $\alpha$ . І навпаки, адіпонектин надає модуляцію запальних реакцій за рахунок зниження утворення і активності ФНП- $\alpha$  і IL-6. Існують статеві відмінності в рівнях адіпонектину аналогічні лептину: у чоловіків рівень нижче, ніж у жінок. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, рівні адіпонектину значно нижче. Рецептори знаходяться в скелетних м'язах (AdipoR1) і в печінці (AdipoR2). AdipoRs стимулюють фосфорилування і активацію АМПК. Адіпонектин-опосередкована активація АМПК призводить до збільшення споживання глюкози, підвищення окислення жирних кислот, збільшення фосфорилування і гальмування карбоксилази ацетил-СоА у м'язах. Адіпонектин грає важливу роль в гемостазі, пригнічуючи ФНО-опосередковані запальні зміни в ендотеліальних клітинах. Активація АМПК в ендотеліальних клітинах призводить до підвищення окислення жирних кислот і активації ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Резистин. Резистин належить до родини з чотирьох білків, які називають FIZZ білки, що "зустрічається в запальній зоні". Резистин відомий і як FIZZ3. Хоча у людей резистин синтезується адіпоцитами, створюється враження, що макрофаги можуть бути найбільш важливим джерелом білка. У людини тільки гіперекспресія резистину погіршує стимульоване інсуліном засвоєння глюкози і синтез глікогену в гепатоцитах. Частина механізму порушення синтезу глікогену полягає в тому, що резистин зменшує експресію одного з субстратів інсулінового рецептора (IRS-2), який бере участь в активації ФІЗК. ФІЗК-активований сигнальний шлях веде до фосфорилування і гальмування кінази 3 $\beta$  глікогенсинтази. Резистин також впливає на імунну систему і судини. Резистин модулює функції клітин ендотелію шляхом посилення експресії молекул клітинної адгезії VCAM-1 і хемоатрактанту MCP-1. Резистин надає прозапальний ефект на клітини гладкої мускулатури.

#### **2.4.8.6 Гормони тимусу**

Різні дослідження показують, що виличкова залоза і гормони виличкової залози сприяють імунітету людини, становленню нейроендокринної, репродуктивної, центральної нервової систем. Стан тимусу впливає на статус щитоподібної залози, надниркових залоз і гіпофіза, а також нирок і навпаки. Результати показують, що наявність гормону виличкової залози, що знаходяться в обігу, може вплинути на безліч інших систем організму. Усі чотири гормони тимусу доступні в аптеках, терапія ними абсолютно нешкідлива.

Тимозин – група низькомолекулярних білків, отриманих з тимусу великої рогатої худоби. Тимозин чинить виражену стимулюючу дію на імунітет, опосередкований Т-лімфоцитами. Гормон здійснює стимулюючий вплив на лютеїнізуючий гормон і гонадотропін рилізінг-гормон гіпофіза.

Тималін – білок, який отримали з тканини виличкової залози свиней. Він

впливає на диференціювання незрілих Т-клітин кісткового мозку.

Гуморальний фактор тимуса (ГФТ) – екстракт тимусу теляти. Можлива протівірусна роль цього гормону.

Тимопоетин – білок, виділений з тимусу великої рогатої худоби. Він ретельно підвищує диференціювання Т-лімфоцитів.

#### 2.4.9 Фактори росту

Фактори росту є білками, які зв'язуються зі специфічними рецепторами на поверхні клітин, з основним результатом активації клітинної проліферації та / або диференціювання. Багато факторів росту досить універсальні, стимулюють клітинний розподіл чисельних типів різних клітин, тоді як інші є специфічними для конкретного типу клітин. Рецептори з ферментативною активністю тирозинкінази.

Тромбоцитарний фактор росту (PDGF). Білок, димер, містить два різних білкових ланцюга, що визначають наявність фактора у 3 формах: AA, AB і BB. Джерелом фактору є тромбоцити, клітини ендотелію, плацента. Сприяє проліферації сполучної тканини, гліальних і гладком'язових клітин.

Епідермальний фактор росту (EGF). Синтез і секреція здійснюється підщелепними залозами та залозами 12-палої кишки. Сприяє проліферації мезенхімальних, гліальних і епітеліальних клітин.

Трансформуючий фактор росту альфа (TGF- $\alpha$ ). Поширений в клітинах, що трансформуються. Може мати важливе значення для нормального загоєння ран.

Фактор росту фібробластів FGF. Білок, асоційований з екстрацелюлярним матриксом (ECM). Один з 18 членів родини, має 5 різних рецепторів. Містять широкий діапазон клітин; сприяє проліферації багатьох клітин, інгібує деякі стовбурові клітини, стимулює формування мезодерми у ембріонів.

Фактор росту нервів (NGF). Член родини білків, що називаються нейротрофіни, які сприяють проліферації та виживанню нейронів. Джерело фактору: тучні клітини, еозинофіли, клітини кісткового мозку, стромальні, кератиноцити. Рецептори NGF – клас, пов'язаний з білками вперше ідентифікованими як прото-онкогени: TrkA ("trackA"), TrkB, TrkC).

Еритропоетин. Головне джерело – нирки. Підсилює проліферацію і диференціювання еритроцитів.

Трансформуючий фактор росту бета (TGF- $\beta$ ). Принаймні 100 різних членів сім'ї. Джерело - активовані Тх1 та натуральні кілери (NK). Дія: протизапальна (супресує продукцію цитокінів та експресію молекул II класу МНС, сприяє загоєнню ран, уповільнює проліферацію макрофагів і лімфоцитів.

Інсуліноподібний фактор-1 (IGF-1). Пов'язаний з IGF-2 і проінсуліном, називається так само соматомедин С. Джерело: печінка. Дія – підсилює проліферацію багатьох типів клітин

Інсуліноподібний фактор-2 (IGF-2). Пов'язаний з IGF-1 і проінсуліном. Джерело: різні клітини. Дія: сприяє проліферації багатьох типів клітин, в

першу чергу фетального походження.

#### 2.4.10 Цитокіни

Цитокіни – унікальна родина чинників росту. Продукуються в основному лейкоцитами; цитокіни стимулюють як гуморальну і клітинну імунні відповіді, а також активацію фагоцитів. Цитокіни, які виділяються лімфоцитами, називаються лімфокіни, а ті, які секретують моноцити або макрофаги, називаються монокіни. Велике сімейство цитокінів продукується різними клітинами організму. Багато лімфокінів відомі як інтерлейкіни (ІЛ), оскільки вони не тільки виділяються лейкоцитами, але й здатні впливати на клітинну відповідь лейкоцитів. Зокрема, інтерлейкіни як чинники росту орієнтовані на клітини кровотворної системи. Перелік виявлених інтерлейкінів безперервно зростає. В таблиці 2.4.7.8 перераховані властивості 18 відомих цитокінів.

Таблиця 2.4.10.1 – Відомі цитокіни та їхні властивості

Цитокіни	Головне джерело	Головна активність
IL-1- $\alpha$ і - $\beta$	макрофаги та клітини, що презентують антиген (АПК)	ко-стимулятор АПК та Т-клітин, запалення, пропасниці, гостру фазу відповіді, кровотворення
IL-2	активовані Тх1, NK клітини	контролює проліферацію В клітин і функції активованих Т- і NK клітин
IL-3	активовані Т клітини	сприяє росту гемопоетичних клітин-попередників
IL-4	Тх2 і тучні клітини	контролює проліферацію В клітин, ріст і функцію еозинофілів, тучних клітин, експресію IgE і МНС класу II на В-клітинах, інгібує синтез монокінів
IL-5	Тх2 і тучні клітини	стимулює ріст і функцію еозинофілів
IL-6	активовані Тх2, АПК, інші соматичні клітини, такі як гепатоцити і адіпоцити	індукує гострофазну відповідь, проліферацію В-клітин, тромбоцитопоез, синергічний з IL-1 і TNF в дії на Т клітини
IL-7	стромальні клітини тимуса і червоного кісткового мозку	Т і В лімфопоез
IL-8	макрофаги і соматичні клітини	хемотрактант для нейтрофілів і Т клітин
IL-9	Т клітини	гематопоетичний і тимопоетичний ефекти
IL-10	активовані Тх2, CD8+ Т і В клітини, макрофаги	інгібує продукцію цитокінів, сприяє проліферації У клітин і



		синтезу антитіл пригнічує клітинний імунітет, ріст тучних клітин
IL-11	стромальні клітини червоного кісткового мозку	сприяє гематопоезу і тромбоцитопоезу
IL-12	В клітини, Т клітини, макрофаги, ДК	проліферація НК клітин, продукція INF-γ, посилює клітинні імунні функції
IL-13	T <sub>H</sub> 2 клітини, В клітини, макрофаги	стимулює ріст і проліферацію клітин, гальмує синтез запальних цитокінів макрофагами
IL-14	Т клітини і злоякісні В клітини	регулює ріст і проліферацію В-клітин
IL-15	інфіковані вірусом макрофаги, моноклеарні фагоцити	індукує продукцію ЕК-клітин
IL-16	еозинофіли, CD8 Т-клітини, лімфоцити, епітеліальні клітини	хематрактант для CD4 клітин
IL-17: шість ізоформ, всі з різних генів; IL-17A, В, С, D, Е, F і (IL-17Е також зветься IL-25)	А і F ізоформи експресують тільки субпопуляції Т-клітин, В експресується в лейкоцитах і периферичних тканинах; С при запаленні; D експресується в нервовій системі і скелетних м'язах, Е експресується в периферичних тканинах	стимулює утворення запальних цитокінів, ангіогенез, впливає на ендотеліальні та епітеліальні клітини
IL-18	макрофаги	стимулює активність НК клітин, стимулює синтез INF-γ
Інтерферони	Головне джерело	Головна активність
INF-α і -β	макрофаги, нейтрофіли та соматичні клітини	протівірусні ефекти, індукція МНС класу I на усіх соматичних клітинах, активація НК клітин і макрофагів
INF-γ	активовані T <sub>H</sub> 1 і НК клітини	викликає експресію МНС класу I на всіх соматичних клітинах, індукує МНС класу II на АПК і соматичних клітинах, активує макрофаги, нейтрофіли, НК клітини, сприяє клітинному імунітету, протівірусні ефекти

## 2.5 Стероїдні гормони

## 2.5.1 Гормони кори наднирників

Клітини кори наднирників продукують три класи стероїдів:

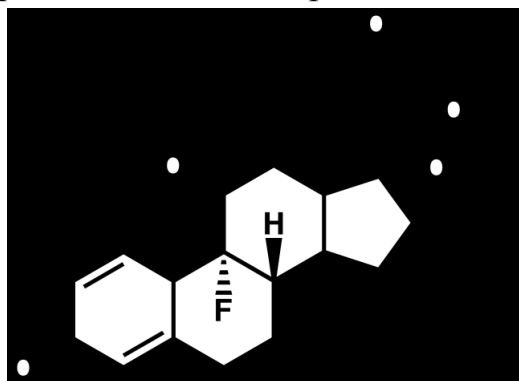
- глюкокортикоїди,
- мінералокортикоїди,
- андрогени.

Синтез всіх трьох класів стимулюється секрецією АКТГ із передньої частки гіпофіза.

Загальні властивості гормонів кори наднирників:

- 1) переносяться із кров'ю в усі клітини;
- 2) зв'язування зі специфічним рецептором здійснюється в цитоплазмі й/або ядрі клітини мішені
- 3) комплекс гормон-рецептор за секунду формує димер;
- 4) димер мігрує в ядро (якщо він не сформований там);
- 5) димер-гормон-рецепторний комплекс зв'язується зі специфічними для гормону ділянками ДНК – специфічними послідовностями ДНК у промоторі генів,
- 7) транскрипційні фактори мобілізуються в промотор і ініціюють транскрипцію гена.

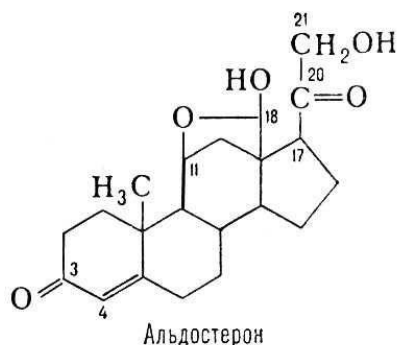
Глюкокортикоїди. Одержали назву через їхню здатність підвищувати рівень глюкози в крові. Механізм підвищення – стимуляція глюконеогенезу в печінці – перетворення білка в проміжні метаболіти синтезу глюкози.



Переважає глюкокортикоїд кортизол (гідрокортизон). Кортизол і інші глюкокортикоїди мають і сильний протизапальний ефект. Вони знижують імунну реакцію, особливо клітинно-опосередковані імунні реакції.

Із цієї причини глюкокортикоїди широко використовуються в терапії ревматоїдного артриту й інших автоімунних захворювань, запобіганні відторгнення пересаджених органів, при астмі.

Мінералокортикоїди. У людини єдиним із мінералокортикоїдів, що надходять в кров, є альдостерон. Регуляція синтезу і секреції альдостерону здійснюється переважно ангіотензином-II, що дало підставу вважати альдостерон частиною ренін-ангіотензин-альдостеронової системи або регуляторної осі, що забезпечує регуляцію водно-сольового обміну і гемодинаміки. Регуляція секреції альдостерону може здійснюватися і під впливом власної адренкортикальної ренін-ангіотензинової системи, що пояснює часту невідповідність рівнів активності реніну в плазмі крові і секреції альдостерону.



Оскільки альдостерон регулює вміст у крові іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ , зворотній зв'язок у

This document was created by Unregistered Version of Word to PDF Converter

регуляції його секреції реалізується прямим впливом іонів  $K^+$  на клубочкову зону кори надниркових залоз. У ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зворотні зв'язки включаються при порушеннях вмісту  $Na^+$  в сечі дистальних каналців, об'єму і тиску крові.

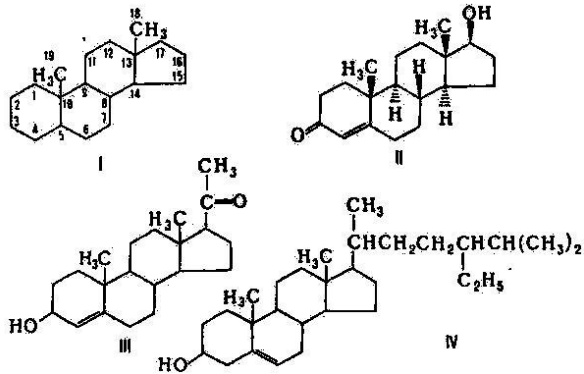
Механізм дії альдостерону, як і всіх стероїдних гормонів, полягає в прямому впливі на генетичний апарат ядра клітин зі стимуляцією синтезу відповідних мРНК, активації синтезу транспортуючих катіони білків і ферментів, а також підвищення проникності мембран для амінокислот. Негеномні ефекти гормону реалізуються через системи вторинних посередників. Стимуляція всмоктування натрію під впливом альдостерону відбувається не тільки в нефроні, але і в шлунково-кишковому тракті, протоках залоз зовнішньої секреції, жовчному міхурі. Негеномні ефекти альдостерону обумовлені стимуляцією мембранного антипорта  $Na^+/H^+$  в клітинах різних типів (гладкі м'язи матки, епітелій дистальних каналців нирок, гладкі м'язи артерій і артеріол, клітини крипт кишечника). Ці ефекти обумовлені утворенням вторинного посередника діацилгліцеролу і активацією протеїнкінази С. Підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію в ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин під впливом альдостерону обумовлено активацією вторинного посередника ІФЗ. Альдостерон викликає в клітинах і двократне підвищення рівня цАМФ, модулюючи геномні ефекти стероїдних гормонів. Швидкі негеномні ефекти альдостерону виявляються і з боку серцево-судинної системи у вигляді: підвищення судинного опору і артеріального тиску при зниженні серцевого викиду, протидії підвищенню в гладких м'язах судин рівня цАМФ і збільшення чутливості до пресорних ефектів катехоламінів і ангіотензину II, що дало підставу вважати альдостерон циркуляторним гормоном стресу. Альдостерон підтримує оптимальний водно-сольовий обмін між зовнішнім і внутрішнім середовищем організму. Одним з головних органів-мішеней гормону є нирки, де альдостерон викликає посилену реабсорбцію натрію в дистальних каналцях з його затримкою в організмі і підвищення екскреції калію з сечею. Під впливом альдостерону відбувається затримка в організмі хлоридів і води, посилене виведення  $H^+$  і амонію, збільшується обсяг циркулюючої крові, формується зрушення кислотно-основного стану в бік алкалозу. Діючи на клітини судин і тканин, гормон сприяє транспорту натрію і води у внутрішньоклітинний простір.

## **2.5.2 Гормони статевих залоз**

### **2.5.2.1 Андрогени**

Андрогени. Андрогени (грец. Ανδρεία, мужність, хоробрість) + грец. Γένος (рід, коліно)) – загальна збірна назва групи стероїдних гормонів, що виробляються статевими залозами сім'яниками у чоловіків і яєчниками у жінок) і корою надниркових залоз і мають властивість у певних концентраціях викликати андрогенез, вірилізацію організму – розвиток чоловічих вторинних статевих ознак – в обох статей. Належать до С19-стероїдів, в основі яких

лежить скелет андростан (формула I). Назви андрогенів за номенклатурою ІЮПАК включають корінь "андроста" з різними закінченнями: для насичених андрогенів - "ан", ненасичених - "ен", гідроксилвмісних - "ол", карбонілвмісних - "він". Буквами  $\alpha$  і  $\beta$  позначають заступники, розташовані відповідно під і над площиною скелета молекули. Використовуються також тривіальні назви.



андростерон (формула III); неактивні – 5 $\alpha$ -андроста-3,17-діон (формула IV) та і

За біологічною активністю андрогени умовно ділять на три групи: активні – 17- $\beta$  гідрокси-4-андроста-3-он, або тестостерон (формула II) – основний андроген ссавців, 17 $\beta$ -гідрокси- $\alpha$ -андростан-3-он, або дигідротестостерон; малоактивні – 4-андроста-3,17-діон, 3 $\beta$ -гідрокси-5 $\alpha$ -андростан-17-он, або андростерон (формула III); неактивні – 5 $\alpha$ -андроста-3,17-діон (формула IV) та і

Андрогени стимулюють певні етапи сперматогенезу (андрогенна дія) і розвиток вторинних статевих ознак (анаболічний ефект). Андрогени здійснюють анаболічну і анти-катаболічну дію, підвищують синтез білків і гальмують їх розпад. Підвищують утилізацію глюкози клітинами за рахунок підвищення активності гексокінази та інших гліколітичних ферментів. Знижують рівень глюкози в крові. Збільшують м'язову масу і силу. Сприяють зниженню загальної кількості підшкірного жиру і зменшенню жирової маси щодо м'язової маси, але можуть збільшити відкладення жиру за чоловічим типом (на животі) при одночасному зменшенні відкладень жиру в типово жіночих місцях (сідниці і стегна, груди). Знижують рівень холестерину і ліпідів у крові, гальмують розвиток атеросклерозу і серцево-судинних захворювань, але в меншій мірі, ніж естрогени (почасти саме тому у чоловіків тривалість життя менша і серцево-судинні захворювання частіше і розвиваються в більш молодому віці, ніж у жінок). Андрогени підвищують збудливість психосексуальних центрів ЦНС, лібідо (сексуальний потяг) в обох статей, частоту і силу ерекцій статевого члена у чоловіків, силу ерекції клітора у жінок. У жінок андрогени знижують піхвову секрецію, через що при високому рівні андрогенів у жінок вагінальний статевий акт може стати болючим. Андрогени викликають появу або розвиток чоловічих вторинних статевих ознак: зниження і огрубіння голосу, ріст волосся на обличчі і тілі за чоловічим типом, перетворення пушкового волосся на обличчі і тілі у термінальне, посилення секреції поту і зміна його запаху, у чоловіків – збільшення розмірів статевого члена і яєчок до генетично заданого максимуму, пігментацію мошонки і розвиток складчастості шкіри мошонки, пігментацію сосків, формування чоловічого типу обличчя і скелета, збільшення розмірів простати і кількості секрету в ній. При певній генетичній схильності (наявності в шкірі голови ферменту 5 $\alpha$ -редуктази) андрогени можуть викликати облісіння голови за

чоловічим типом.

У жінок андрогени в характерних для чоловіків концентраціях викликають збільшення розмірів клітора і статевих губ і зближення статевих губ (що робить їх більш схожими на мошонку), часткову атрофію молочних залоз, матки і яєчників, припинення менструацій і овуляцій, безпліддя. У вагітної на ранніх стадіях високі концентрації андрогенів викликають викидень у зв'язку із зупинкою росту розмірів матки і спричинення того, що матка стає «тісною» для плоду, незважаючи на те, що самі по собі андрогени викликають розслаблення мускулатури матки подібно прогестерону. Підвищений вміст статевих гормонів призводить до зменшення тривалості життя організму, збільшуючи його зношування. Також андрогени можуть викликати розвиток у зародка жіночої статі «чоловічого» типу ЦНС.

Тканини мішені у тестостерону – м'язова тканина, у дигідротестостерону – передміхурова залоза.

Метаболізм андрогенів. Головний орган трансформації андрогенів – печінка. Тут андрогени включаються в серію окислювально-відновних реакцій з утворенням глюкозидурунових і сульфатних кон'югатів метаболітів андрогенів. Ці кон'югати екскретуються із сечею й жовчю. Оскільки ряд метаболітів тестостерону, екскретуємих із сечею, мають кетогрупу в С-17, то ці з'єднання називають 17-кетостероїди. 17-кетостероїди – показники рівня ендогенного утворення андрогенних гормонів. 17-кетостероїди в сечі визначають у реакції з м-динітробензолом у лужному розчині – характерне пурпурне фарбування. Рівень 17-кетостероїдів у сечі відображує метаболізм всіх стероїдів, секретуємих статевими залозами й наднирниками. У жінок добова екскреція метаболіту становить 4-17 мг, у чоловіків – 6-28 мг.

Секреція, дія й функція. Контроль секреції тестостерону в насінниках контролюється системою гіпоталамус-гіпофіз за допомогою лютеїнізуючого гормону. У плазмі крові андрогени зв'язуються специфічним переносником глікопротеїном – тестостерон-естрадіолзв'язуючий глобулін.

Андрогени роблять виражену анаболічну дію на обмін азоту, кальцію - білковий синтез, прискорюючи ріст тканин у молодих тварин. Прискорюють синтез фосфогліцеридів у різних мембранах, включаючи плазматичні й ЕПР.

Первинна тканина-мішень андрогенів - передміхурова залоза, мозок (у мозку є ферментативний апарат перетворення тестостерону в естрадіол). Стероїдні гормони впливають на розвиток мозку ссавців, беруть участь у формуванні нервових шляхів, що контролюють поведінкові реакції.

### **2.5.2.2 Естрогени**

Хімія естрогенів. Із тканини яєчника виділені три сполуки, що володіють естрогенною активністю. Всі вони є С18-стероїдами: естрон, бета-естрадіол і естріол. Бета-естрадіол секретується фолікулами яєчників, два інших гормони – метаболіти бета-естрадіолу.

Біосинтез естрогенів. У невагітних самиць головне місце утворення естрогенів яєчники. Попередником естрогенів у яєчниках є тестостерон.

## Метаболізм естрогенів

Головне місце метаболізму естрогенів – печінка. Естрогени і їхні метаболіти екскретуються переважно у вигляді кон'югатів із глюкуроною і сірчаною кислотами. Головні кон'югати – С-3-глюкозоідуронати естрона й 2-оксиестрон, естронсульфат. Кон'югати виділяються із сечею. Контроль секреції естрогенів здійснюється фолікулостимулюючим/рилізінг гормоном гіпоталамуса й фолікулостимулюючим гормоном передньої частки гіпофіза.

Рецептори є у всіх тканинах і органах. Основна дія - стимуляція росту й дозрівання статевих органів самиць і підтримка функції розмноження.

Яєчники й статеві цикли у самиць. З яєчниками безпосередньо пов'язані два циклічні явища в організмі жінок, у ході яких спостерігаються структурні, функціональні й хімічні зміни:

- 1) естральні або менструальні цикли й
- 2) цикли вагітності й лактації

У період естрального циклу естрогени індукують проліферацію епітелію піхви, посилення секреції слизу цервікальними залозами; проліферацію ендометрія.

Секреція естрогенів визначає появу вторинних статевих ознак.

Прогестерон – гормон жовтого тіла. Прогестерон утворюється жовтим тілом, плацентою й наднирниками. Прогестерон секретується жовтим тілом у період другої половини менструального циклу. Гормон діє на ендометрій, попередньо підготовлений естрогеном, продукуючи секрецію слизу, необхідного для імплантації яйця. З 5-го по 25-й день менструального циклу прогестерон гальмує овуляцію (основа застосування контрацептивів).

Вплив на обмін речовин – загальний зі стероїдними гормонами.

Поряд із прогестероном жовте тіло продукує ще один гормон – релаксин. Це білок, за структурою й механізмом синтезу схожий на інсулін. Його дія – підготовка пологових шляхів до пологів, включаючи релаксацію лонного зчленування.

## **3 Вітаміни. Загальні уявлення про вітаміни**

Вітаміни – це харчові незамінні фактори, які, будучи присутніми у невеликих кількостях у їжі, забезпечують нормальний розвиток організму тварин і людини й адекватну швидкість протікання біохімічних і фізіологічних процесів. Вітаміни відрізняються від всіх інших органічних харчових речовин двома характерними ознаками: 1) не включаються в структуру тканин; 2) не використовуються організмом як джерело енергії.

Порушення регуляції процесів обміну й розвиток патології пов'язані з недостатнім надходженням вітамінів в організм, повною відсутністю їх у споживаній їжі або порушеннями їхнього усмоктування, транспорту або, нарешті, змінами синтезу коферментів за участю вітамінів. У результаті розвиваються авітамінози - хвороби, що виникають при повній відсутності в їжі або повному порушенні засвоєння якого-небудь вітаміну. Захворювання, обумовлені недостатнім надходженням вітамінів з їжею або неповним їхнім

засвоєнням називають гіповітамінози; захворювання, які обумовлені повною відсутністю вітаміну називають авітаміноз. Патологічні стани, пов'язані з надходженням надмірно великих кількостей вітамінів в організм – гіпервітамінози. Багато розладів обміну речовин при авітамінозах обумовлені порушеннями діяльності або активності ферментних систем, оскільки багато вітамінів входять до складу простетичних груп ферментів.

Структурні аналоги вітамінів називають антивітамінами. Антивітаміни блокують активні центри ферментів, витісняючи з нього відповідне похідне вітамінів (кофермент), і викликають конкурентне інгібування ферментів. До антивітамінів відносять речовини, здатні викликати після введення в організм тварин класичну картину гіпо- або авітамінозу.

Причини гіпо- і авітамінозів у людини й тварин ділять на екзогенні й ендогенні. До першого ставиться недостатнє надходження вітамінів або повна відсутність їх у їжі. Ендогенними причинами є: а) підвищена потреба у вітамінах при деяких фізіологічних і патологічних станах (вагітність, лактація, тиреотоксикоз) б) посилений розпад вітамінів у кишечнику внаслідок розвитку в ньому мікрофлори; в) порушення процесу усмоктування вітамінів у результаті поразки секреторної й моторної функцій кишечнику при захворюваннях травного тракту, коли відносна недостатність вітамінів розвивається навіть при повноцінному харчуванні; г) хвороби печінки, підшлункової залози, зухвалу закупорку загальної жовчної протоки й усмоктування жирів, що супроводжуються порушенням, продуктів їхнього розпаду - жирних кислот і відповідно жиророзчинних вітамінів; у цих випадках також розвиваються вторинні, або ендогенні, авітамінози.

У ряді випадків авітамінози пов'язані з уродженими порушеннями обміну й функцій вітамінів. Вони описані практично для всіх відомих вітамінів. Причиною розвитку цих хвороб є генетичні дефекти, пов'язані з порушеннями або усмоктування вітамінів у кишечнику, або їхнього транспорту до органів-мішеней, або, нарешті, з порушеннями перетворень вітамінів у коферменти (або в активні форми - у випадку вітамінів групи D). Є також докази спадкового дефекту синтезу білкової частини ферменту (апоферменту) у розвитку деяких уроджених розладів обміну й функцій вітамінів, а також порушення зв'язку коферменту (або активної форми вітаміну) зі специфічним білком –апоферментом, тобто дефект формування холоферменту.

### **3.1 Класифікація вітамінів**

Сучасна класифікація вітамінів заснована на фізико-хімічних властивостях (зокрема, розчинності) або на хімічній природі; збережені й літерні позначення. Залежно від розчинності в неполярних органічних розчинниках або у водному середовищі розрізняють жиророзчинні й водорозчинні вітаміни. Крім літерного позначення вітаміни називають по біологічному ефекту, іноді із приставкою "анти", що вказує на здатність даного вітаміну запобігати або усувати розвиток відповідного захворювання.

Вітаміни, розчинні в жирах

1. Вітамін А (антиксерофтальмічний), ретинол.
2. Вітамін D (антирахітичний), кальциферолі.
3. Вітамін Е (антистерильний, вітамін розмноження), токоферолі.
4. Вітамін К (антигеморагічний), нафтохінони.

Вітаміни, розчинні у воді

1. Вітамін В1(антиневритний), тіамін.
2. Вітамін В2 (вітамін росту), рибофлавін.
3. Вітамін В6 (антидерматитний, адермін), піридоксин.
4. Вітамін В12(антианемічний), ціанкобаламін, кобаламін.
5. Вітамін В3 (антипелагричний, ніацин), нікотинамід.
6. Вітамін Вс (антианемічний), фолієва кислота.
7. Вітамін В5 (антидерматитний); пантотенова кислота.
8. Вітамін Н (антисеборейний, фактор росту бактерій, дріжджів і грибків), біотин.
9. Вітамін С (антискорбутний), аскорбінова кислота.
10. Вітамін Р (капілярозміцнювальний, вітамін проникності); біофлавоноїди.

Поряд із цими двома групами вітамінів, виділяють групу хімічних речовин, які синтезується в організмі, але мають вітамінні властивості. Для людини й ряду тварин ці речовини поєднують у групу вітаміноподібних. До них відносять холін, ліпоєву кислоту, вітамін В15 (пангамова кислота), оротову кислоту, інозит, убіхінон, параамінобензойну кислоту, карнітин, лінолеву й ліноленову кислоти, вітамін U (противиразковий фактор) і піролохінолінхінон.

Методи визначення вітамінів. Сучасні методи визначення вітамінів у біологічних об'єктах ділять на фізико-хімічні й біологічні.

Фізико-хімічні методи: фотоколориметричні; спектрофотометричні, флюорометричні, титрометричні.

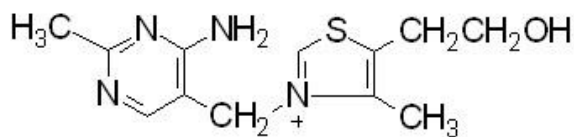
Біологічні методи, засновані на визначенні тієї мінімальної кількості вітаміну, що при додаванні до штучної дієти, позбавленої тільки даного досліджуваного вітаміну, охороняє тварину від розвитку авітамінозу або виліковує її від уже розвиненої хвороби. Ця кількість вітаміну умовно приймається за одиницю. При визначенні вмісту вітамінів у біологічних рідинах використовують мікробіологічні методи, засновані на вимірюванні швидкості росту бактерій; яка пропорційна концентрації вітаміну в досліджуваному об'єкті. Крім того, кількість вітамінів прийнято виражати, у міліграмах, мікрограмах, міжнародних одиницях (МЕ, або ІU).

### **3.1.1 Водорозчинні вітаміни**

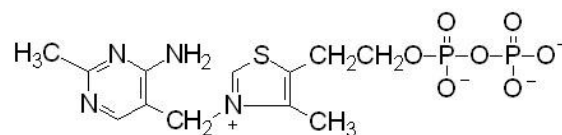
#### **3.1.1.1 Вітамін В1 (тіамін)**

Тіамін – похідний заміщеного піримідину і тiazолу, які з'єднані містковою метиленовою групою. У мозку й печінці тіамін швидко перетворюється специфічним ферментом тіамін дифосфотрансферазою у активну форму – пірофосфат тіаміну (ТПФ).





Тіамін



Тіамінпірофосфат (ТПФ)

ТПФ необхідний як кофактор для дегідрогеназ пірувата й  $\alpha$ -кетоглютарата, а також транскетолази, яка каталізує реакції перетворення пентоз у пентозофосфатному шляху.

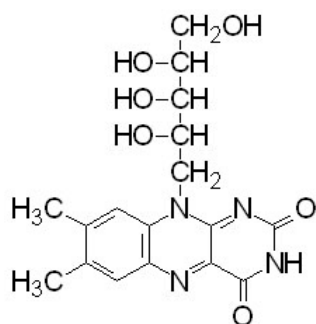
Потреба від 1.0 – 1.5 мг/день для дорослих. При перевазі вуглеводів у харчуванні потреба в тіаміні зростає.

Самі ранні симптоми недостатності тіаміну включають запор, втрату апетиту, нудоту, зниження розумової працездатності, периферичну невропатію. Хронічна недостатність тіаміну веде до більш важких неврологічних симптомів, включаючи атаксію, розумове безладдя й втрату очної координації. Інші клінічні симптоми тривалої недостатності тіаміну пов'язані із серцево-судинним і м'язовим дефектами.

Важкий авітаміноз тіаміну, відомий як бері-бері, є результатом дієти, багатой вуглеводами й дефіцитної по тіаміну.

### 3.1.1.2 Рибофлавін, В2.

Рибофлавін – попередник коферментів флавін мононуклеотиду (ФМН) і флавін аденін динуклеотиду (ФАД).



Ферменти, коферментами яких є ФАД і ФМН, називають флавопротеїди. Трохи флавопротеїдів також містять іони металів, це металофлавопротеїди. Обидва класи ферментів широко залучені в окислювально-відновні реакції, наприклад дегідрогенази. ФАД та ФМН приймають два електрони й два протони.

Клінічні значення недостатності флавінів. Симптоми, пов'язані з недостатністю рибофлавіну включають захворювання шкіри, запалення рота: глосит, себорея, ангуліт, хейлоз і фотофобія.

Рибофлавін розкладається під дією видимого світла. Ця характеристика може привести до недостатності рибофлавіну в немовлят, яким призначають від гіпербілірубінемії світлолікування.

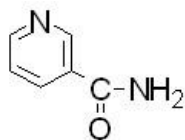
Вітамін В2 потрібен для метаболізму амінокислот, жирних кислот і вуглеводів, бере участь у реакціях активації вітаміну В6 (піридоксин).

Міститься в м'ясі, горіхах, сирі, молоці, листових овочах, рибі, бобах, зернових. Не отруйний у високих дозах, але забарвлює сечу в темно-жовтий колір.

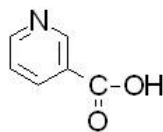
### 3.1.3 Вітамін В3. Ніацин

Вітамін В3 існує у двох формах: як нікотинова кислота та нікотинамід.

Нікотинова кислота потрібна для синтезу нікотинамід аденін динуклеотиду (НАД) і нікотинамід аденін дінуклеотид фосфату (НАДФ<sup>+</sup>).



Нікотинамід



Нікотинова кислота

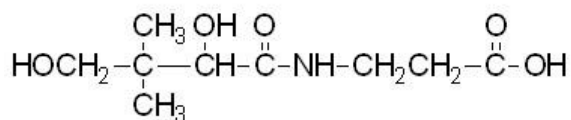
Обоє НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup> функціонують як кофактори для чисельних дегідрогеназ.

Нікотинова кислота – не є вітаміном у суворому визначенні, тому що може бути отримана з амінокислоти триптофану. Однак, здатність використовувати триптофан для синтезу нікотинової кислоти неефективна (60 мг триптофану зобов'язані синтезувати 1 мг нікотинової кислоти). Також, синтез нікотинової кислоти із триптофану вимагає вітамінів В1, В2 і В6.

Рекомендована щоденна потреба для нікотинової кислоти - 13 - 19 мг/день.

Дієта, дефіцитна на нікотинову кислоту (так само як на триптофан) веде до глоситу, дерматиту, втрати ваги, поносу. Симптоми депресії, деменції, дерматиту й діареї, пов'язані зі станом, відомим як пелагра. Головна дія нікотинової кислоти – здатність знижувати рівень холестерину, зниження мобілізації жирних кислот з жирової тканини, що призводить до виснаження запасів глікогену й жирів у серцевому та скелетному м'язах, підвищенню в крові глюкози й сечової кислоти. Із цих причин нікотинова кислота не рекомендується при подагрі й діабеті.

### 3.1.1.4 Вітамін В5. Пантотенова кислота



Пантотенати (від грецького pantoten – усюди). Пантотенова кислота входить до складу коферменту А, або коензиму А (КоА).

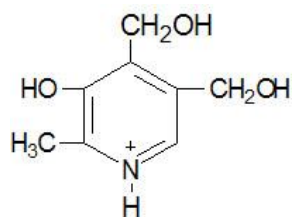
Назва "коензим А" (кофермент ацетилювання) пов'язана з тим, що ця сполука бере участь у ферментативних реакціях, каталізуючих як активування, так і перенесення ацетильного радикалу CH<sub>3</sub>CO-; пізніше виявилось, що КоА активує й переносить також інші кислотні залишки (ацили). У результаті утворення ацил-КоА відбувається активація карбонової кислоти, що підіймається на більш високий енергетичний рівень, який створює вигідні термодинамічні передумови для її використання в реакціях, що протікають зі споживанням енергії.

Недостатність пантотенової кислоти надзвичайно рідкісна внаслідок її

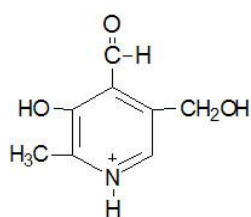
широкого розповсюдження в продуктах із дробленого зерна, бобів і м'яса. Симптоми недостатності пантотенату важко оцінити, тому що вони нагадують симптоми інших В авітамінозів.

### 3.1.1.5 Вітамін В6

Піридоксаль, піридоксамін і піридоксин усі разом відомі як вітамін В6. Всі три структури В6 конвертуються у фосфат піридоксала. Ця конверсія каталізується піридоксаль кіназою й потребує АТФ.



Піридоксин



Піридоксаль



Піридоксамін

Функції піридоксаль фосфату: кофермент ферментів катаболізму амінокислот, зокрема ферментів, залучених у реакції переамінування і фосфоролізу глікогену.

Потреба у вітаміні В6 пропорційна рівню білків і становить 1,4 - 2,0 мг/день для здорового дорослого. Протягом вагітності й годівлі грудьми потреба у вітаміні В6 збільшується приблизно на 0,6 мг/день.

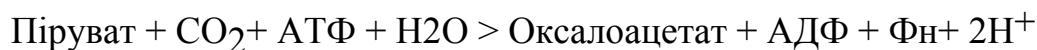
Недостатність В6 спостерігається рідко.

### 3.1.1.6 Вітамін Н. Біотин

Відомі до теперішнього часу біотинові ферменти (тобто ферменти, що містять як кофермент біотин), каталізують два типи реакцій:

- 1) реакції карбоксилювання (за участю  $\text{CO}_2$  або  $\text{HCO}_3^-$ ), сполучені з розпадом АТФ;
- 2) реакції транскарбоксилювання (що здійснюються без участі АТФ), при яких субстрати обмінюються карбоксильною групою.

Піруваткарбоксилаза є високоспецифічним ферментом, що каталізує унікальну реакцію засвоєння  $\text{CO}_2$  в організмі тварин. Сутність реакції зводиться до поповнення запасів оксалоацетату (щавлевооцтова кислота) у лімоннокислому циклі (так звані "анаплеротичні", реакції, що поповнюють), тобто синтезу оксалоацетата із  $\text{CO}_2$  і пірувата:



Прикладом другого типу реакцій є метилмалоніл-оксалоацетат-транскарбоксилазна реакція, яка каталізує

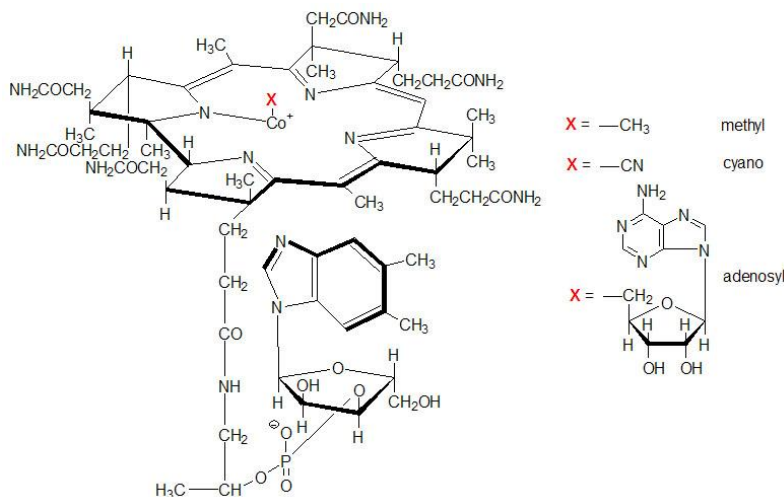
оборотне перетворення піровиноградної і щавлевооцтової кислот:

Біотин знайдений у численних харчових продуктах і також синтезується кишковими бактеріями, тому дефіцит вітаміну трапляється рідко. Недостатність зустрічається тільки після тривалого лікування антибіотиками, які пригнічують кишкову флору або при надмірному вживанні сирих яєць. Біотин має дуже високу спорідненість до білка яєць авідину. Таким чином, авідин блокує всмоктування біотину.

Можливі наслідки дефіциту біотину: себореїчний дерматит, анемія, депресія, втрата волосся, високий рівень цукру в крові, запалення або блідість шкіри й слизових оболонок, безсоння, втрата апетиту, м'язові болі, нудота, запалення язика, суха шкіра, високий рівень холестерину в крові.

### 3.1.1.7 Вітамін В12. Кобаламін

Кобаламін (вітамін В12). Вітамін В12 складається з комплексу



тетрапірольної кільцевої структури (коринове ядро), і іона кобальту в центрі. Вітамін В12 синтезується винятково мікроорганізмами, знайдений у печінці тварин у комплексі з білком як метилкобаламін а б о 5'-дезоксаденозинокобал-амін. Для активації

вітаміну В12 білок повинен бути гідролізований. Гідроліз здійснюється кислим вмістом шлунка, або ферментами тонкого кишечника. Вільний вітамін зв'язується з білком, виділюваним паріетальними клітинами шлунка й поглинається на рівні підвздошної кишки. Вітамін, що всмоктався, транспортується кров'ю в печінку білком-переносником.

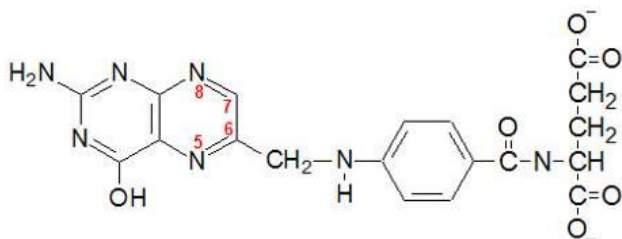
Виявлено ферментні системи, у складі яких у якості простетичної групи бере участь не вільний вітамін В12, а так звані В12-коферменти, або кобамідні коферменти. Перетворення вільного вітаміну В12 в В12-коферменти, що перебігає в кілька етапів, здійснюється в організмі при участі специфічних ферментів у присутності в якості кофакторів ФАД, відновленого НАД, АТФ і глутатіону.

Хімічні реакції, у яких вітамін В12 бере участь як кофермент, умовно поділяються на 2 групи. До першої групи ставляться реакції трансметилування, у яких метилкобаламін виконує роль проміжного переносника метильної групи (реакції синтезу метіоніну й ацетату).

Друга група реакцій при участі В12-коферментів полягає у внутрішньо молекулярному переносі водню в реакціях ізомеризації (ізомеризації метил-малоніл-КоА в сукциніл-КоА).

Печінка може зберегти вітамін В12 до шести років. Отже, недостатність у цьому вітаміні рідкісне явище. Перніціозна анемія, або мегалобластна анемія розвивається як наслідок порушення усмоктування В12. Анемія розвивається в результаті порушення синтезу ДНК як наслідку блокади синтезу пуринових і піримідинових основ. Дефіцит В12 позначається на обміні фолату.

### 3.1.1.8 Вітамін 9. Фолієва кислота



Фолієва кислота – сполучена молекула, що складається із птеридинового циклу, пов'язаного з параамінобензойною кислотою (ПАБК), які формують птероєву кислоту. Сама фолієва кислота утворюється шляхом приєднання

залишків глутамінової кислоти до птероєвої кислоти. Фолієва кислота отримана із дріжджів і листових овочів, а так само з печінки тварин. Тварини можуть синтезувати ПАБК, але не приєднують глутаматні залишки до птероєвої кислоти, вимагаючи, таким чином, надходження фолата з їжею.

Багато тканин тварин містять птероїлгептаглутамінову кислоту. У тканинах тварин є фермент, що гідролізує птероїлполіглутамінову кислоту до птероїлглутамінової і вільної глутамінової кислоти.

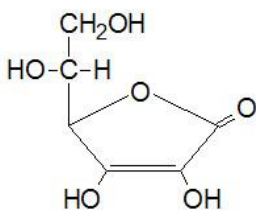
Функція фолієвої кислоти і її похідних - перенос одновуглецевих фрагментів для різних синтетичних реакцій у тому числі синтезу пуринів і тіаміна.

Недостатність фолієвої кислоти характеризується затримкою росту, анемією, лейкопенією (або панцитопенією). При недостатності фолієвої кислоти порушується процес біосинтезу ДНК у клітинах кісткового мозку, у яких у нормі здійснюється еритропоез. Як наслідок цього в периферичній крові з'являються молоді клітини - мегалобласти - з відносно меншим вмістом ДНК.

Нормальна добова потреба: ~ 50 мкг, але через погану всмоктуваність рекомендується добова доза 400 мкг.

Джерела вітаміну: рослини, продукти тваринного походження.

### 3.1.1.9 Вітамін С. Аскорбінова кислота



Аскорбінова кислота синтезується із глюкози в уроновому циклі. Фермент L-глюконолактон оксидаза, відповідальний за конверсію глюконолактону в аскорбінову кислоту відсутній у приматів, тому аскорбінова кислота повинна надходити з їжею.

Активна форма вітаміну С – аскорбінова кислота. Основна функція аскорбату – відновлювач, що бере участь у безлічі різних реакцій. Вітамін С має потенціал, достатній для відновлення цитохромів дихального ланцюга, а так само молекулярного кисню. Найважливіша реакція, що вимагає аскорбату як кофактору – гідроксилування залишків проліну й

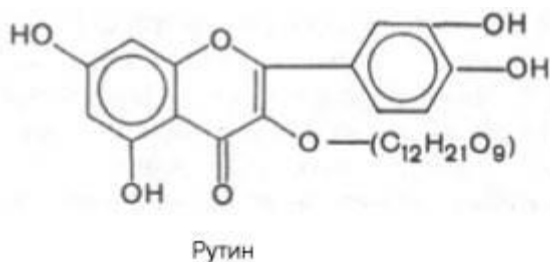
лізину при синтезі колагену. Колаген збіднений оксипроліном. Тому, вітамін С потрібний для синтезу сполучної тканини, її ремоделювання (загоєння ран). Вітамін С також необхідний для ремоделювання кісткової тканини, тому що колаген є органічною матрицею кістки.

Інші реакції, у яких аскорбінова кислота виконує роль кофактора – це катаболізм тирозину й синтез епінефрина з тирозину, синтез жовчних кислот. Також припускають, що вітамін С залучений у процес стероїдогенезу, тому що кора надирників містить високі рівні вітаміну С, які знижуються у відповідь на підвищення рівня АКТГ, що стимулює синтез кортикостероїдів.

Недостатність аскорбінової кислоти спричиняє порушення функції головним чином мезенхімальних клітин. Цинга – наслідок порушення посттрансляційної модифікації колагенів. Вона характеризується хворобливістю й розпушенням ясен, розхитуванням зубів, порушенням цілісності капілярів, набряками, болем у суглобах, анорексією, анемією. При важкій формі цинги відбувається деполімеризація й розчинення основних структур сполучної тканини, що призводить до розкриття старих залікованих ран. Первинний фізіологічний стан, що веде до збільшеної потреби у вітаміні С – стрес, травма.

### 3.1.1.10 Вітамін Р. Аскорутин, цитрин; вітамін проникності

Під терміном "вітамін Р", що підвищує резистентність капілярів (від лат. permeability – проникність), поєднується група речовин з подібною біологічною активністю: катехіни, халкони, дігідрохалкони, флавіни, флаволи, ізофлаволи ін.(150 біофлавоноїдів). Всі вони мають Р вітамінну активність, і в основі їхньої структури лежить "кістяк" флавону. Цим пояснюється їхня загальна назва "біофлавоноїди".



Біологічна роль. Біофлавоноїди стабілізують основну речовину сполучної тканини шляхом інгібування гіалуронідази, що підтверджується даними про позитивний вплив Р вітамінних препаратів, як і аскорбінової кислоти, у профілактиці й лікуванні

цинги, ревматизму, опіків і ін. Ці дані вказують на тісний функціональний зв'язок вітамінів С і Р в окислювально-відновних процесах організму, що утворюють єдину систему. Про це побічно свідчить лікувальний ефект, що спричинюється комплексом вітаміну С і біофлавоноїдів, названий аскорутином.

При недостатності біофлавоноїдів або відсутності їх у їжі в людей і морських свинок підвищується проникність кровоносних судин, що супроводжується крововиливами й кровотечами; у людей відзначаються, крім того, загальна слабкість, швидка стомлюваність і біль в кінцівках.

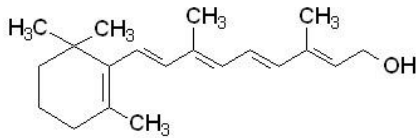
Основними джерелами вітаміну Р для дорослої людини є ті ж рослинні продукти харчування (зокрема, овочі й фрукти), у яких утримується багато



вітаміну С. Вітамінна промисловість випускає ряд препаратів з Р вітамінною активністю: чайні катехіни, рутин, кверцетин, гесперидин, нарінгін та ін. Добова потреба у вітаміні Р не встановлена.

### 3.1.2 Жиророзчинні вітаміни

#### 3.1.2.1 Вітамін А



Вітамін А (ретинол; антиксерофтальмічний вітамін). Відомі три вітаміни групи А: А1, А2 і цис-форма вітаміну А1, названа неовітаміном А. Ретинол - циклічний неграничний одноатомний спирт, що складається із шестичленного кільця

( $\beta$ -іонон), двох залишків ізопрену й первинної спиртової групи. Вітамін А2 відрізняється від вітаміну А1 наявністю додаткового подвійного зв'язку в кільці  $\beta$ -іонона. Всі 3 форми вітамінів групи А існують у вигляді стереоізомерів, але тільки деякі з них мають біологічну активність. В організмі вітаміни групи А легко окиснюються за участю специфічних ферментів з утворенням відповідних цис- і трансальдегідів, що одержали назву ретиналі. Вітаміни групи А можуть відкладатися в печінці у формі більш стійких складних ефірів з оцтовою або пальмітиноювою кислотою. Попередником вітамінів А з рослин є  $\beta$  - каротин (родина каротиноїдів). Застосований усередину  $\beta$  - каротин розщеплюється у порожнині кишки  $\beta$ -каротин діоксигеназою і перетворюється в ретиналь. Ретиналь відновлюється до ретинолу ретинальдегідроредуктазою, НАДФН залежним ферментом кишечника. Ретинол етерифікується пальмітиноювою кислотою, включається до складу хіломікронів і надходить у кров. Хіломікрони поглинаються печінкою й жировою тканиною, де можуть накопичуватися. Транспорт ретинолу від печінки до **запечіночних** (позапечінокових) тканин забезпечується зв'язуванням гідролізованого ефіру ретинолу з білком апоретинолом (РЗБ). Комплекс ретинол-РЗБ транспортується до поверхні клітин через апарат Гольджи та виділяється. З жирової тканини ретинол також транспортується специфічним білком.

#### Біохімічні функції

1. Антиоксидантна функція. Завдяки наявності подвійних зв'язків в ланцюзі ізопрену вітамін здійснює нейтралізацію вільних кисневих радикалів, особливо істотно ця функція проявляється у каротиноїдів.

2. Регуляція експресії генів. Ретиноева кислота стимулює експресію генів багатьох рецепторів до чинників зростання. Іншими словами, підвищує чутливість клітин до ростових стимулів. Завдяки цьому вона:

- регулює нормальний ріст і диференціювання клітин ембріона і молодого організму,
- регулює розподіл і диференціювання тканин, що швидко діляться - хряща, кісткової тканини, сперматогенного епітелію, плаценти, епітелію шкіри, слизових, імунної системи і мукополісахаридів, необхідних для слизової і нормального регулювання росту.

Вітамін А зберігається в печінці, і гіповітаміноз проявляється тільки

після тривалого порушення усмоктування в кишечнику.

Гіповітаміноз, причина. Крім харчової недостатності, причиною гіповітамінозу А може бути:

- 1) нестача вітамінів Е і С, що захищають ретинол від окислення,
- 2) зниження функції щитоподібної залози (гіпотиреоз) і залізодефіцит, тому що в кишечнику і печінці перетворення каротиноїдів в вітамін А каталізують ферменти, що містять залізо (наприклад,  $\beta$ -каротин, діоксигенази) та активуються тиреоїдними гормонами.

Клінічна картина. 1. Стерильність - жовте тіло вагітності накопичує каротиноїди  $\beta$ -каротин та лютеїн. Ймовірно, вони несуть антиоксидантне навантаження, забезпечуючи життєздатність і нормальне функціонування жовтого тіла. 2. При сильному гіповітамінозі і авітамінозі відбувається порушення темної адаптації - куряча сліпота. 3. Затримка росту, схуднення, виснаження. 4. Специфічні ураження очей, слизових оболонок, шкіри:

- шкіра – гіперкератоз (проліферація і патологічне зроговіння шкіри, сухість та лущення - т.зв. "жаб'яча шкіра"), призводить до вторинних гнійних процесів,

- очі – ороговіння епітелію слізного каналу (ксерофтальмія) призводить до його закупорки. Це породжує, по-перше, сухість рогової оболонки ока, тому що немає сльози, по-друге, тягне за собою запалення рогової оболонки через відсутність лізоциму (антибактеріального ферменту сльози). Обидва фактори призводять до кератомалачії – набряку, виразки, розм'якшення рогової оболонки,

- слизові оболонки – через зниження синтезу глікопротеїнів і порушення бар'єрної функції слизових оболонок відбувається ураження епітелію шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів і сечостатевої системи (також порушення сперматогенезу).

Гіпервітаміноз. Причина: надмірний прийом вітаміну А з вітамінними препаратами і, рідше, з їжею.

Клінічна картина:

Гостре отруєння супроводжується головним болем, нудотою, слабкістю, ступором, набряком соска зорового нерва (внаслідок лікворної гіпертензії), може підвищуватися температура.

При хронічному отруєнні порушується травлення, зникає апетит, настає втрата ваги тіла, знижується активність сальних залоз шкіри і розвивається сухий дерматит, ламкість кісток.

Вітамін А у високих дозах викликає нефротоксичність, канцерогенність і ембріотоксичність.

### 3.1.2.2 Вітамін D

Вітамін D - стероїдний гормон. Існує у вигляді декількох з'єднань, що розрізняються як за хімічною будовою, так і за біологічною активністю. Для людини й тварин активними препаратами вважаються вітаміни D2 і D3. У природних продуктах містяться переважно провітаміни D2 і D3 – відповідно



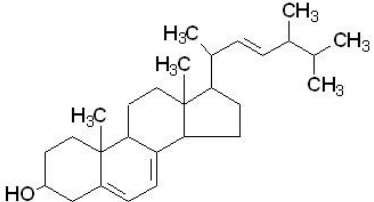
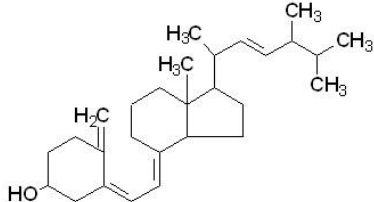
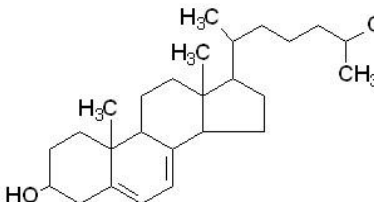
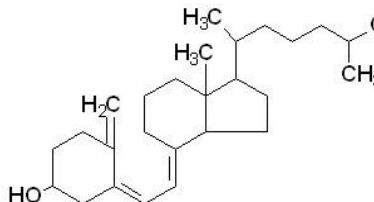
ергостерин і холестерин.

З хімічної точки зору ергостерин(ол) являє собою одноатомний ненасичений циклічний спирт, в основі структури якого лежить конденсована кільцева система циклопентанпергідрофенантрена. Під дією УФ-опромінення ергостерин через ряд проміжних продуктів (люмістерин, тахістерин) перетворюється у вітамін D2.

Міжнародна комісія з хімічної номенклатури запропонувала для вітаміну D2 назву - "ергокальциферол".

У 1936 р. був виділений активний відносно рахіту препарат з риб'ячого жиру й названий вітаміном D3. З'ясувалося, що попередником вітаміну D3 є не ергостерин, а холестерин. Холестерин і 7-дегідрохолестерин, що містяться у шкіри людини, під дією УФ-опромінювання перетворюються в активний вітамін D3.

Вітамін D – стероїдний гормон, що функціонує шляхом регулювання експресії специфічних генів комплексом гормон-рецептор. Біологічно активна форма гормону – 1,25-дигідроксивітамін D3 (1, 25-(PRO)2D3, кальцитріол). Кальцитріол регулює гомеостаз кальцію й фосфору.

	
Ергостерол	Вітамін D <sub>2</sub> , ергокальциферол
	
7-дигідрохолестерол	Вітамін D <sub>3</sub> , холекальциферол

Ергокальциферол (вітамін D2) утворюється під впливом ультрафіолету на ергостерол. У шкірі під дією УФ 7-дегідрохолестерол перетворюється в холекальциферол (вітамін D3).

Біохімічні функції вітаміну D.

1. Збільшення концентрації кальцію і фосфатів у плазмі крові. Для цього кальцитріол: стимулює всмоктування іонів  $Ca^{2+}$  і фосфат-іонів в тонкому кишечнику (головна функція), стимулює реабсорбцію іонів  $Ca^{2+}$  і фосфат-іонів в проксимальних ниркових каналцях.

2. В кістковій тканині роль вітаміну D двояка: стимулює вихід іонів  $Ca^{2+}$  з кісткової тканини, тому що сприяє диференціюванню моноцитів і макрофагів в остеокласти і зниженню синтезу колагену I типу остеобластами, підвищує мінералізацію кісткового матриксу, так як збільшує виробництво лимонної

кислоти, що утворює тут нерозчинні солі з кальцієм.

3. Участь в реакціях імунітету, зокрема в стимуляції легневих макрофагів і у виробленні ними азотовмісних вільних радикалів, згубних, в тому числі, для мікобактерій туберкульозу.

4. Пригнічує секрецію паратиреоїдного гормону через підвищення концентрації кальцію в крові, але посилює його ефект на реабсорбцію кальцію в нирках.

Гіповітаміноз. Придбаний гіповітаміноз. Причина. Часто зустрічається при харчовій недостатності у дітей, при недостатній інсоляції у людей, які не виходять на вулицю або при національній особливості одягу. Також причиною гіповітамінозу може бути зниження гідроксилування кальциферолу (захворювання печінки і нирок) і порушення всмоктування і перетравлення ліпідів (целиакія, холестаза).

Клінічна картина. У дітей від 2 до 24 місяців проявляється у вигляді рахіту, при якому, незважаючи на надходження з їжею, кальцій не засвоюється в кишечнику, а в нирках втрачається. Це веде до зниження концентрації кальцію в плазмі крові, порушення мінералізації кісткової тканини і, як наслідок, до остеомаліції (розм'якшення кісток). Остеомаліція проявляється деформацією кісток черепа (горбистість голови), грудної клітки (куряча грудь), викривлення гомілки, рахітичні чотки на ребрах, збільшення живота за рахунок гіпотонії м'язів, сповільнюється прорізування зубів і заростання джерельця. У дорослих теж спостерігається остеомаліція, тобто остеїд продовжує синтезуватися, але не мінералізується. Розвиток остеопорозу частково також пов'язують з вітаміном D-3 недостатністю.

Спадковий гіповітаміноз. Вітаміном D-залежний спадковий рахіт I типу, при якому є рецесивний дефект ниркової  $\alpha 1$ -гідроксилази. Виявляється затримкою розвитку, рахітичними особливостями скелета і т.д. Лікування - препарати кальцитріолу або великі дози вітаміну D.

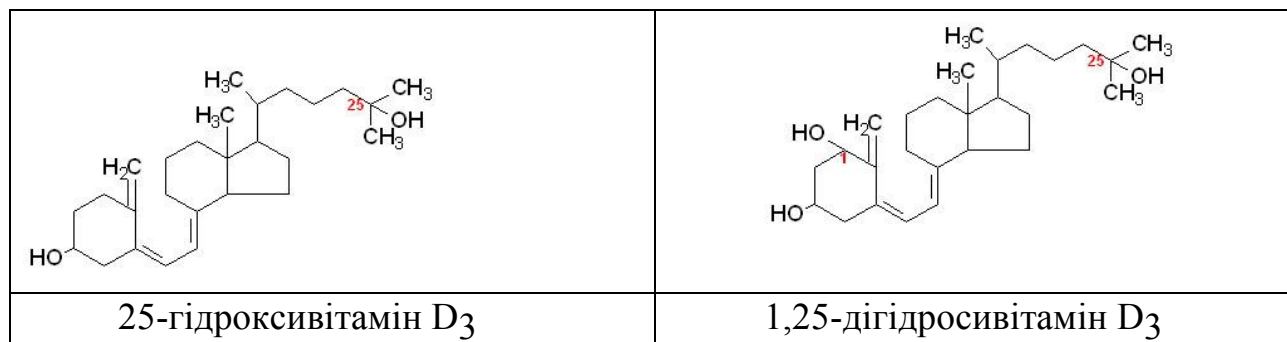
Вітаміном D-залежний спадковий рахіт II типу, при якому спостерігається дефект тканинних рецепторів кальцитріолу. Клінічно захворювання схоже з типом I, але додатково відзначаються алопеція, MFLA, епідермальні кісти, м'язова слабкість. Лікування варіює в залежності від тяжкості захворювання, допомагають великі дози кальциферолу.

Гіпервітаміноз, причина. Надмірне споживання з препаратами (не менше 1,5 млн МО на добу).

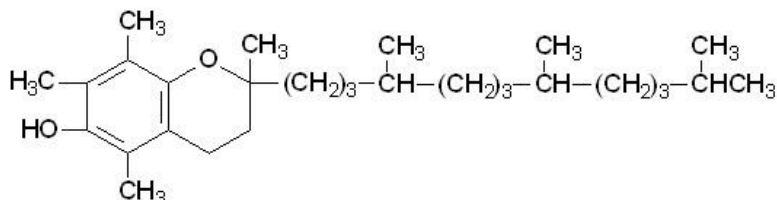
Клінічна картина. Ранніми ознаками передозування вітаміну D є нудота, головний біль, втрата апетиту і ваги тіла, поліурія, спрага і полідипсія. Можуть бути запори, гіпертензія, м'язова ригідність. Хронічний надлишок вітаміну D призводить до гіпервітамінозу, при якому зазначається: демінералізація кісток, що призводить до їх крихкості і переломів. збільшення концентрації іонів кальцію і фосфору в крові, що призводить до кальцифікації судин, тканини легенів і нирок.

Лікарські форми: вітаміном D – риб'ячий жир, ергокальциферол, холекальциферол.

Зовсім недавно відкриті нові шляхи метаболізму вітамінів групи D, що включають окислювання у 23-му положенні з утворенням 23,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> або 23-гідроксильованої форми 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Більше того, 24- і 26-гідроксильовані метаболіти D<sub>3</sub>, зокрема 1-оксипохідні останніх, за біологічною дією виявилися в 10 разів більше активними, ніж нативний 1,25(OH)<sub>2</sub>D.



### 3.1.2.3 Вітамін Е, α-Токоферол



У цей час відомо п'ять природних сполук, що володіють біологічною активністю вітаміну Е. Всі вони виділені в чистому вигляді з рослинних масел або отримані синтетичним шляхом і позначаються відповідно α-, β-, γ-, δ-токофероли й 8-метилтокотрієнол.

З хімічної точки зору токофероли являють собою похідні 2-метил-2(4', 8', 12'-триметилтридецил)-хроман-6-ола, або токола. Різні токофероли відрізняються один від одного числом і розташуванням металних груп у бензольному кільці.

Біологічна роль. Існує прямий зв'язок між вітаміном Е і тканинним диханням і зворотній зв'язок між цим вітаміном і ступенем окислювання ліпідів.

Відомо, що токофероли виконують в організмі дві головні метаболічні функції. По-перше, вони є найбільш активними й, можливо, головними природними жиророзчинними антиоксидантами: руйнують найбільш реактивні форми кисню й відповідно зберігають від окиснювання поліненасичені жирні кислоти. По-друге, токофероли грають специфічну, поки ще не повністю розкриту роль в обміні селену. Селен, як відомо, є інтегральною частиною глутатіонпероксидази – ферменту, що забезпечує захист мембран від руйнуючої дії пероксидних радикалів. Біологічна роль вітаміну Е зводиться, таким чином, до запобігання автоокислення ліпідів біомембран і можливого зниженню потреби в глутатіонпероксидазі, необхідної для руйнування перекисів, що утворюються в клітині. Участь

токоферолів у механізмі транспорту електронів і протонів, як і в регуляції процесу транскрипції генів, і їхня роль у метаболізмі убихінонів поки недостатньо з'ясовані.

Токофероли відіграють незамінну роль у всіх репродуктивних процесах: заплідненні, розвитку плода, рості організму, розвитку й функціонуванні статевої системи.

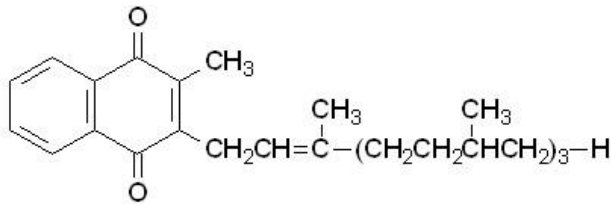
Зміни в організмі людини при авітамінозі Е вивчені недостатньо, оскільки з рослинними маслами людина одержує достатню кількість вітаміну Е. Недостатність його відзначена в деяких тропічних країнах, де основним джерелом їжі є вуглеводи, тоді як жири вживаються в незначних кількостях. Препарати вітаміну Е знайшли застосування в медичній практиці. Вони іноді запобігають мимовільним (або звичним) абортам в жінок. В експериментальних тварин, зокрема пацюків, недостатність вітаміну Е викликає порушення ембріогенезу й дегенеративні зміни репродуктивних органів, що призводить до стерильності. У самок більшою мірою уражується плацента, ніж яєчники; процес запліднення яйця не порушений, але дуже скоро плід розсмоктується. У самців відбувається атрофія статевих залоз, що призводить до повної або часткової стерильності. До специфічних проявів недостатності вітаміну Е відносяться також м'язова дистрофія, жирова інфільтрація печінки, дегенерація спинного мозку. Наслідком дегенеративних і дистрофічних змін м'язів є різке обмеження рухливості тварин; у м'язах стрімко знижується кількість міозину, глікогену, калію, магнію, фосфору й креатину й, навпаки, підвищується вміст ліпідів і хлориду натрію.

Вітаміни групи Е відносяться до досить розповсюджених в природі сполук. Найважливішими джерелами вітаміну Е для людини є рослинні олії (соняшникова, бавовняна, соєва, кукурудзяна й ін.), а також салат, капуста й насіння злаків; із продуктів тваринного походження вітамін Е міститься в м'ясі, вершковому маслі, яєчному жовтку й ін.

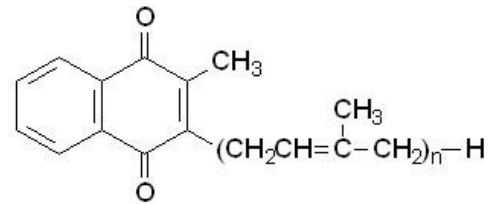
Вітамін Е відкладається в організмі в багатьох тканинах (м'язи, підшлункова залоза, жирова тканина), тому розвиток авітамінозу або гіповітамінозу Е майже не спостерігається, навіть якщо цей вітамін не надходить із їжею протягом декількох місяців. Подібним же чином можна пояснити труднощі визначення добової потреби у вітаміні Е, що за приблизними підрахунками становить 15-20 мг/день.

#### **3.1.2.4 Вітаміни групи К**

К вітаміни існують природно як К1 (філохінон) у зелених овочах, К2 (менахінон) синтезується кишковими бактеріями й К3 є синтетичним вітаміном К3.

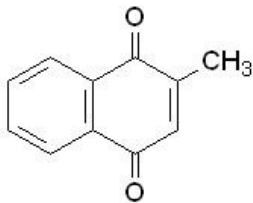


K1 – філохінон



K2 – менахінон

Відповідно до номенклатури біологічної хімії К вітаміни, відносяться до 2-х типів хінонів з бічними ланцюгами, представленими ізопреноїдними ланками (ланцюгами): вітаміни K1 і K2 . В основі циклічної структури обох вітамінів лежить кільце 1,4-нафтохінону. Тваринні тканини наділені здатністю синтезу бічних ізопренових ланцюгів, але не можуть синтезувати нафтохіноновий компонент. У більшості бактерій вітамін К є компонентом дихального ланцюга замість убіхінону.



Для вітаміну K1 збережена назва "філохінон", а для вітамінів групи K2 уведена назва "менахінон" із зазначенням числа ізопренових ланок. Зокрема, для вітаміну K2 рекомендована назва "менахінон-6", де цифра 6 указує число ізопренових ланок у бічному ланцюзі.

Головна функція К вітамінів – забезпечення нормальних рівнів білків протромбінового комплексу (VII, IX, X і білок С). Вітамін К забезпечує приєднання карбоксиглютамата до білків протромбінового комплексу. Такі білки здатні зв'язувати кальцій з утворенням хелатів. Хелатовані комплекси взаємодіють із фосфоліпідами мембран і включають активацію білків системи згортання крові - обмежений протеоліз.

Антивітаміни К: фарфарин, кумарин. Причини недостатності: порушення усмоктування, дисбактеріоз.

Прояв недостатності – геморагії. У таблиці відображено коферментні функції вітамінів.

### 3.1.3 Коферментні та інші функції вітамінів

Таблиця 3.1 – Коферментні функції вітамінів

Кофермент	Участь в реакції
біотин	карбоксилювання
кобаламін (B12)	алкілювання
коензим А	перенос ацильних груп
флавіни	окислювально-відновні реакції
ліпоева кислота	перенос ацильних груп
нікотинаміди	окислювально-відновні реакції
піридоксальфосфат	перенос аміногруп
тетрагідрофолат	перенос одноуглецевих фрагментів
тіамініпірофосфат	перенос альдегідних груп

Роль антиоксидантів виконують наступні вітаміни:

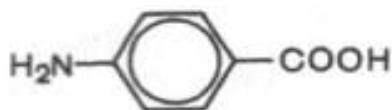
- Вітамін С (аскорбінова кислота)
- Вітамін Е (токоферол)
- Вітамін К (філохінон)
- Вітамін В3 (ніацин)
- Вітамін В2 (рибофлавін)

Кофактори – переносники груп

- Вітамін В6 (піридоксальфосфат),
- Вітамін В12 (кобаламін),
- Біотин (вітамін Н),
- Фолієва кислота,
- Пантотенова кислота.

### 3.1.4 Вітаміноподібні речовини

#### 3.1.4.1 Параамінобензойна кислота



**п-амінобензойна**

Вітамінні властивості параамінобензойної кислоти пов'язані, очевидно, з

тим, що вона входить до складу молекули фолієвої кислоти. Параамінобензойна кислота являє собою кристалічну речовину, погано розчинну воді, добре - у спирті й ефірі. Хімічно стійка, вона не руйнується при автоклавуванні,

витримує кип'ятіння в кислому й лужному середовищах.

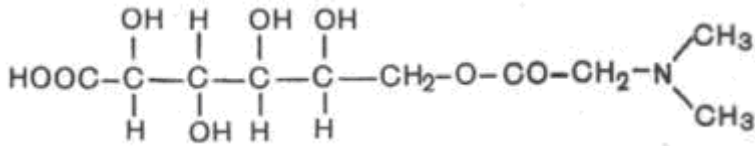
Параамінобензойна кислота потрібна мікроорганізмам (хоча деякі з них, наприклад, мікобактерії туберкульозу, здатні самі синтезувати її), а також тваринам. Доведено, що параамінобензойна кислота необхідна для нормального процесу пігментації волосся, вовни, пір'я й шкіри. Показано також, що цей вітамін активує дію тирозинази – ключового ферменту при біосинтезі меланінів шкіри, що визначають її нормальне забарвлення.

Припускають, що сульфаніламіді, що володіють антибактеріальними властивостями, внаслідок структурної подібності можуть конкурентно заміщати параамінобензойну кислоту у ферментних системах мікроорганізмів з наступною зупинкою їхнього росту й розмноження. Коферменті функції цієї кислоти не встановлені, але, будучи складовою частиною коферментів фолієвої кислоти, параамінобензойна кислота тим самим бере участь у багатьох процесах обміну.

Джерелами параамінобензойної кислоти для людини є печінка, нирки, м'ясо, дріжджі; менше її міститься в молоці, курячих яйцях, картоплі, хлібі, шпинаті, моркві.

#### 3.1.4.2 Вітамін В15. Пангамова кислота

Пангамова кислота є ефіром глюконової кислоти й диметилгліцину:

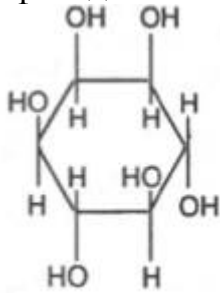


Біологічна роль вітаміну В15 вивчена недостатньо. Є окремі вказівки й припущення про можливу участь його в біосинтезі холіну, метіоніну й креатину як джерела метильних груп.

Харчовими джерелами вітаміну В15 для людини є печінка, насіння рослин, дріжджі й ін. Добова потреба в ньому для людини не встановлена.

### 3.1.4.3 Вітамін В8, інозит (інозитол)

Інозитол – циклічний шестиатомний спирт циклогексану. Виявлений у складі фосфогліцеролів (похідні фосфатидної кислоти), він є компонентом фосфатиділінозитулу.



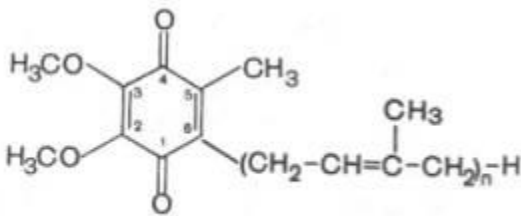
Біологічна роль інозитулу, найімовірніше, пов'язана з обміном фосфогліцеролів і утворенням інозитол-1,4,5-трифосфатату – одного з найбільш активних вторинних посередників (месенджерів) внутрішньоклітинних сигналів. Інозитол робить потужний ліпотропний ефект, гальмує розвиток дистрофії печінки у тварин, що перебувають на безбілковій дієті, і у людини при

злякисних новоутвореннях. Необхідність інозиту як незамінного харчового фактора для пацюків і мишей і його специфічна ліпотропна дія продемонстровані досить переконливо, однак його вітамінні властивості для інших тварин і людини не можна вважати остаточно встановленими.

Інозит досить широко розповсюджений у природі. Багато його в печінці, м'ясі, молоці, хлібі з борошна грубого помелу, овочах і фруктах.

### 3.1.4.4 Коензим Q (убіхінон)

Коензим Q (кофермент Q, КоQ) належить до надзвичайно широко розповсюджених коферментів, звідси його друга назва "убіхінон" ("всюдисущий хінон").



Убіхінон

Убіхінон відкритий у всіх живих клітинах: рослин, тварин, грибів, мікроорганізмів. У середині клітин убіхінон локалізований винятково в мітохондріях або аналогічних їм мембранних структурах бактерій.

За хімічною природою убіхінон являє собою 2,3-діметокси-5-метил-1,4-бензохінон з ізопреновим ланцюгом в 6-му положенні.

Кількість залишків ізопрену в бічному ланцюзі убіхінону з різних джерел варіює від 6 до 10, що позначаються як КоQ6, КоQ7 і т.п. У мітохондріях клітин людини й тварин зустрічається убіхінон тільки з 10 ізопреновими

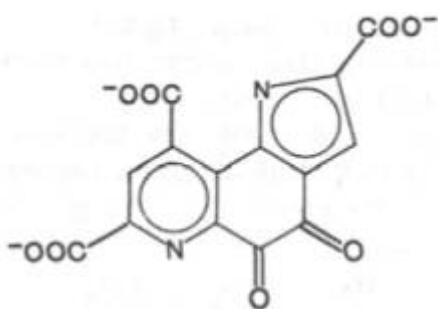
ланками. Як і близькі до нього за структурою вітаміни К і Е, убіхінон не розчиняється у воді.

Наразі з'ясована основна коферментна роль КоQ10. Він виявився обов'язковим компонентом дихального ланцюга: здійснює перенос електронів від НАДН і ФАДН<sub>2</sub> на цитохроми. Таким чином, якщо нікотинамідні коферменти беруть участь у транспорті електронів і водню між водорозчинними ферментами, то КоQ10 завдяки своїй розчинності в жирах здійснює такий перенос у гідрофобній мітохондріальній мембрані.

В організмі людини КоQ може синтезуватися з мевалонової кислоти й продуктів обміну фенілаланіну й тирозину. Із цієї причини КоQ не можна віднести до класичних вітамінів, однак при деяких патологічних станах, що розвиваються як наслідок неповноцінності харчування, КоQ стає незамінним фактором. Так, у дітей, що одержують із їжею недостатню кількість білка, розвивається анемія, що не піддається лікуванню відомими засобами (вітамін В12, фолієва кислота й ін.). У цих випадках препарати КоQ більше ефективні. КоQ виявився також ефективним засобом при лікуванні м'язової дистрофії (у тому числі генетичної її форми) і серцевої недостатності.

### 3.1.4.5 Піролохінолінохінон

як



Недавно відкритий новий клас білків – хінопротеїни, або PQQ-ферменти, що містять кофермент невідомий дотепер новий вітаміноподібний фактор піролохінолінохінон (PQQ). Він має наступну структуру.

PQQ виявився похідним хінону, досить широко розповсюдженим у мікроорганізмів, у тваринних тканинах і рослинах. Серед бактеріальних ферментів, до складу яких PQQ входить як кофермент, варто вказати на метанолдегідрогеназу й алкогольдегідрогеназу. Із тканин тварин, рослин, грибів і дріжджів виділений фермент, що містить мідь, метиламіноксидаза, у якому також є ковалентно зв'язаний PQQ як кофермент.

Тваринні й рослинні хінопротеїни входять до складу оксидаз і декарбоксилаз (аміноксидаз, діаміноксидаз, монооксигеназ, діоксигеназ). Є дані про можливість наявності 2 коферментів: піридоксальфосфата й PQQ – у складі ряду декарбоксилаз амінокислот (глутаматдекарбоксилази й ДОФА-декарбоксилази).

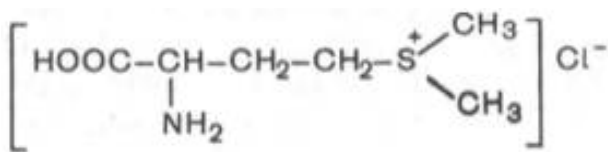
Цікаво відзначити, що PQQ-дегідрогенази й оксидази за механізмом дії аналогічні флавопротеїнам, які каталізують перенос 2 електронів і протонів, можливо, безпосередньо на убіхінон. PQQ-декарбоксилази, навпаки, аналогічні за механізмом дії піридоксальним ферментам, оскільки обидві системи містять карбонільну групу. На прикладі тривимірної структури одного з хінопротеїнів – метиламіноксидази – отримані дані, що свідчать про те, що її коферментом є не вільний PQQ, а його попередник Pro-PQQ (містить залишки PQQ, індолу й



глутамінової кислоти), ковалентно пов'язаний з білковою молекулою.

### 3.1.4.6 Вітамін U

Вітамін U – S-метилметіонін, противиражковий фактор. Добре розчинний



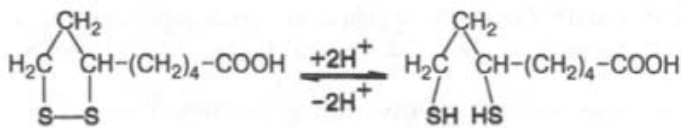
у воді; при температурі 100°C легко руйнується, особливо в нейтральному й лужному середовищах; стійкий у кислому середовищі.

Біологічна роль. Вітамін U у пацюків повністю заміняє потреби в метіоніні як незамінній амінокислоті. Встановлена його участь у синтезі метіоніну, холіну й креатину; бактерії використовують його також у якості донора метильних груп.

Вітамін є ефективним при лікуванні виразкової хвороби.

Джерелами вітаміну U для людини є свіжа капуста, зелень петрушки й ріпи, морква, лук, перець, зелений чай, банани, фрукти, сире молоко й ін.

### 3.1.4.7 Ліпоєва кислота

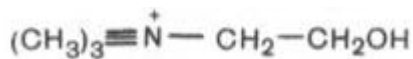


Ліпоєва кислота (1,2-дитіолан-3-валеріанова) існує в окисленій (-S-S-) і відновленій (SH-) формах, завдяки чому реалізуються її коферментні функції. Зокрема, ліпоєва кислота відіграє незамінну роль в окислюванні й переносі ацильних груп у складі багатокомпонентних ферментних систем. Основна її функція – пряма участь в окисному декарбоксілюванні в тканинах  $\alpha$ -кетокислот (піровиноградної та  $\alpha$ -кетоглутарової). Ліпоєва кислота служить простетичною групою поряд з тіамініпрофосфатом і КоА складної мультиферментної піруват- і кетоглутарат-дегідрогеназної систем.

Відомості про механізми біосинтезу ліпоєвої кислоти не тільки в тканинах тварин, але й у рослинах і у мікроорганізмів відсутні.

### 3.1.4.8 Холін

За структурою холін являє собою аміноетиловий спирт, що містить в атомі азоту три метильні групи:



Добре розчинний у воді й спирті. В організмі тварин синтезується не вільний холін, а холін у

складі фосфоліпідів. Донорами метильних груп є метіонін (у складі S-аденозилметіоніну) або серин і гліцин (при синтезі метильних груп). Внаслідок цього при білковій недостатності, що у свою чергу може бути пов'язана з дефіцитом білка в їжі або недостатності ендogenous походження, розвиваються симптоми холінової недостатності: жирова інфільтрація печінки, геморагічна дистрофія нирок, порушення процесу згортання крові (порушення синтезу V фактора згортання – проакцелеріну) та ін.

Відомості про механізм дії холіну свідчать, що він є насамперед складовою частиною біологічно активного ацетилхоліну - медіатора нервового імпульсу. Крім того, холін бере участь у реакціях трансметилування при біосинтезі метіоніну, пуринових і піримідинових нуклеотидів, фосфоліпідів і т.д.

Основними джерелами холіну для людини є печінка, нирки, м'ясо, рибні продукти, капуста. Про потреби людини в холіні точних даних немає. У значній мірі вони визначаються забезпеченістю організму харчовим білком, вітаміном В12 і фолієвою кислотою.

### 3.1.4.9 Вітамін F

Так називають групу незамінних ненасичених жирних кислот (лінолеву, ліноленову та арахідонову), які містяться в горіховій, соняшниковій і льняній оліях. Біологічна активність арахідонової кислоти в 2-3 рази вище активності ліноленової і лінолевої кислот. Добова потреба організму у вітаміні F, якщо в їжі досить піридоксину, задовольняється 15 – 20 г соняшnikової олії. Вітамін F бере участь у перетворенні ефірів холестерину та нерозчинних жирних кислот в розчинні сполуки, які легко виводяться з організму. Кількість холестерину в крові при цьому знижується. Підсилює ліпотропний ефект холіну. Позитивно впливає на обмін вітамінів В1, В6, С та ін. Ненасичені жирні кислоти збільшують стійкість і еластичність кровоносних судин, посилюють несприйнятливості організму до деяких інфекцій. Проникаючи через епідерміс, вітамін F збільшує його мітотичну активність і регенеративну здатність, покращує крово- і лімфообіг. У результаті зменшуються сухість шкіри, кількість зморшок, підвищується еластичність і тургор шкіри. При нестачі вітаміну F в організмі розвивається сухість шкіри, волосся стає ламким і випадає, виникають атрофічні зміни нігтів. Вітамін F показаний при екземі, псоріазі, себорей, випаданні волосся, трофічних виразках, нейродерміті, свербінні вульви і дерматозах з підвищеним вмістом холестерину в крові, фурункульозі, вугровій висипці, молочниці, стропулюсі (дитячому свербці).

## 3.2 Добова потреба людини у вітамінах

Таблиця 3.2.1 – Добова потреба людини у вітамінах

Найменування	Норми потреби
Вітамін С	60-70 мг
Вітамін В1	1,5 мг
Вітамін В2	2мг
Вітамін В6	2 мг
Вітамін В12	3 мкг
Вітамін В3	5-7 мг
Біотин	1 -50 мкг
Вітамін В5 (пантотенова кислота)	

Фолієва кислота	200 мкг
Вітамін А	1 мг (3300МЕ)
Вітамін Е	10мг
Вітамін Д	2,5мкг(100МЕ)
Параамінобензойна кислота	300мг
Інозит	300 мг
Холін	100-300мг
Вітамін Р (рутин)	30-50 мг
Вітамін F (лінолева й ліноленова кислоти)	до 400мг

### 3.3 Антивітаміни

Антивітаміни прийнято ділити на дві групи: антивітаміни, що мають структуру, подібну зі структурою нативного вітаміну, і дія яких заснована на конкурентних взаєминах з ним; 2) антивітаміни, що викликають модифікацію хімічної структури вітамінів або погіршують їхнє всмоктування, транспорт, що супроводжується зниженням або втратою біологічного ефекту вітамінів. Таким чином, терміном "антивітаміни" позначають будь-які речовини, що викликають незалежно від механізму їхньої дії зниження або повну втрату біологічної активності вітамінів.

Структуроподібні антивітаміни по суті являють собою антиметаболіти й при взаємодії з апоферментом утворюють неактивний ферментний комплекс.

Крім структуроподібних аналогів вітамінів, розрізняють антивітаміни біологічного походження, у тому числі ферменти й білки, що викликають розщеплення або зв'язування молекул вітамінів, позбавляючи їх фізіологічної дії. До них відносяться, наприклад, тіамінази I і II, що викликають розпад молекули вітаміну B1, аскорбатоксидаза, яка каталізує руйнування вітаміну С, білок авідін, що зв'язує біотин у біологічно неактивний комплекс. Більшість цих антивітамінів застосовують як лікувальні засоби зі суворо спрямованою дією на деякі біохімічні й фізіологічні процеси. Зокрема, серед антивітамінів жиророзчинних вітамінів це дікумарол, варфарин і тромексан (антагоністи вітаміну К) як антизгортальні препарати. Добре вивченими антивітамінами тіаміну є окситіамін, піритіамін і неопіритіамін, рибофлавіну - акрихін, галактофлавін, ізорибофлавін (всі вони конкурують із вітаміном B2 при біосинтезі коферментів ФАД і ФМН), піридоксину – дезоксипіридоксин, циклосерин, ізоніазид, що робить антибактеріальну дію на мікобактерії туберкульозу. Антивітамінами фолієвої кислоти є аміноптерин, нікотинової кислоти – ізоніазид, параамінобензойної кислоти – сульфаніламідні препарати; всі вони знайшли широке застосування в якості протипухлинних або антибактеріальних засобів, гальмуючи синтез білка й нуклеїнових кислот у клітинах.

### ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

## Перший модуль. Тестові питання за розділом «Біохімія гормонів та цитокінів»

1. Які з перерахованих гормонів є похідними тирозину?

- 1) #Тироксин (Т4), триїодтиронін (Т3);
- 2) #Допамін, адреналін, норадреналін;
- 3) Серотонін, мелатонін;
- 4) Гістамін.

2. Які з перерахованих гормонів є похідними триптофану?

- 1) Тироксин (Т4), триїодтиронін (Т3);
- 2) Допамін, адреналін, норадреналін;
- 3) #Серотонін, мелатонін;
- 4) Гістамін.

3. Які з перерахованих гормонів є похідними гістидину?

- 1) Тироксин (Т4), триїодтиронін (Т3);
- 2) Допамін, адреналін, норадреналін;
- 3) Серотонін, мелатонін;
- 4) # Гістамін.

4. Які з перерахованих гормонів не синтезуються у вигляді прогормонів?

- 1) # ліберини, статини;
- 2) АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ;
- 3) Соматотропін, паратгормон, кальцитонін, інсулін, глюкагон;
- 4) Ангіотензин II, гастрин, секретин, лептин.

5. Які з перерахованих гормонів синтезуються в гіпоталамусі?

- 1) # ліберини, статини;
- 2) АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ;
- 3) Соматотропін, паратгормон, кальцитонін, інсулін, глюкагон;

4) Ангіотензин II, гастрин, секретин, лептин.

6. Впишіть правильну відповідь

\_\_\_\_\_ – специфічні хімічні продукти метаболізму ендокринних залоз, що мають високу біологічну активність, секретуються залозами й надають дистантну регулюючу дію на різні процеси життєдіяльності.

7. Впишіть правильну відповідь

Сигнальні хімічні речовини, що виробляються клітинами тіла і впливають на клітини інших частин тіла – це \_\_\_\_\_.

8. Які дії не є гормональними?

- 1) істотно підсилюються в тканині-мішені за типом ланцюгової реакції;

- 2) регулюють швидкість існуючих реакцій;
- 3) # прискорюють швидкість реакцій у клітинах.

9. Тканина-мішень для гормону це та,

- 1) # клітини якої мають рецептори до конкретного гормону;
- 2) що характеризується інтенсивним кровопостачанням;
- 3) що характеризується високою швидкістю проліферації.

10. Доля гормонів, які синтезуються в організмі?

- 1) поглинаються клітинами – мішенями;
- 2) виділяються нирками;
- 3) # метаболізують головним чином у печінці.

11. Чому гормони-похідні амінокислот, пептидні гормони не фільтруються нирками?

- 1) мають короткий період напівжиття;
- 2) поглинаються подоцитами нирок;
- 3) # циркулюють у крові у комплексі з білками-переносниками.

12. Які з перерахованих гормонів регулюють головним чином обмін білків?

- 1) # і інсулін, СТГ, АКТГ і кортизол, ТТГ і тироксин;
- 2) інсулін, СТГ, АКТГ і кортизол, ТТГ і тироксин, адреналін, глюкагон;
- 3) альдостерон, АДГ;
- 4) кальцитонін, паратгормон, кальцитріол;
- 5) гонадотропні гормони і естрадіол, естріол, прогестерон, тестостерон, пролактин, окситоцин.

13. Які з перерахованих гормонів регулюють головним чином обмін вуглеводів та ліпідів?

- 1) інсулін, СТГ, АКТГ і кортизол, ТТГ і тироксин;
- 2) # інсулін, СТГ, АКТГ і кортизол, ТТГ і тироксин, адреналін, глюкагон;
- 3) альдостерон, АДГ;
- 4) кальцитонін, паратгормон, кальцитріол;
- 5) гонадотропні гормони і естрадіол, естріол, прогестерон, тестостерон, пролактин, окситоцин.

14. Які з перерахованих гормонів регулюють головним чином мінеральний обмін?

- 1) інсулін, СТГ, АКТГ і кортизол, ТТГ і тироксин;
- 2) інсулін, СТГ, АКТГ і кортизол, ТТГ і тироксин, адреналін, глюкагон;
- 3) альдостерон, АДГ;
- 4) # кальцитонін, паратгормон, кальцитріол;
- 5) гонадотропні гормони і естрадіол, естріол, прогестерон, тестостерон, пролактин, окситоцин.

15. Які з перерахованих гормонів регулюють головним чином репродуктивну функцію?

- 1) інсулін, СТГ, АКТГ і кортизолу, ТТГ і тироксин;
- 2) інсулін, СТГ, АКТГ і кортизолу, ТТГ і тироксин, адреналін, глюкагон;
- 3) альдостерон, АДГ;
- 4) кальцитонін, паратгормон, кальцитріол;
- 5) # гонадотропні гормони і естрадіол, естріол, прогестерон, тестостерон, пролактин, окситоцин.

16. Укажіть де синтезуються гормони, що наведені у пункті а?

- a) кортиколіберин, тиреоліберин, гонадоліберин, соматоліберин, меланоліберин, пролактостатин, соматостатин, меланостатин;
- b) СТГ, АКТГ, ЛТГ, ТТГ, АДГ, МСГ, ФСГ, ЛГ, окситоцин;
- c) інсулін, глюкагон, кортизол, тироксин, адреналін, альдостерон, естрадіол, естріол, тестостерон, кальцитонін, паратгормон, кальцитріол.
  - 1) у периферичних ендокринних залозах;
  - 2) у передній частці гіпофізу;
  - 3) # у гіпоталамусі

17. Укажіть де синтезуються гормони, що наведені у пункті b?

- a) кортиколіберин, тиреоліберин, гонадоліберин, соматоліберин, меланоліберин, пролактостатин, соматостатин, меланостатин;
- b) СТГ, АКТГ, ЛТГ, ТТГ, АДГ, МСГ, ФСГ, ЛГ, окситоцин;
- c) інсулін, глюкагон, кортизол, тироксин, адреналін, альдостерон, естрадіол, естріол, тестостерон, кальцитонін, паратгормон, кальцитріол.
  - 1) у периферичних ендокринних залозах;
  - 2) #у передній частці гіпофізу;
  - 3) у гіпоталамусі.

18. Укажіть де синтезуються гормони, що наведені у пункті с?

- а) кортиколіберин, тиреоліберин, гонадоліберин,  
соматоліберин, меланоліберин, пролактостатин,  
соматостатин, меланостатин;
- б) СТГ, АКТГ, ЛТГ, ТТГ, АДГ, МСГ, ФСГ, ЛГ, окситоцин;
- с) інсулін, глюкагон, кортизол, тироксин, адреналін,  
альдостерон, естрадіол, естріол, тестостерон, кальцитонін,  
паратгормон, кальцитріол.

- 1) # у периферичних ендокринних залозах;
- 2) у передній частці гіпофізу;
- 3) у гіпоталамусі

19. Які гормони називаються ефекторними?

- 1) # гормони, які впливають безпосередньо на орган мішень;
- 2) гормони, основною функцією яких є регуляція синтезу і виділення ефекторних гормонів;
- 3) гормони, що регулюють синтез і виділення гормонів аденогіпофізу, переважно потрійних, виділяються нервовими клітинами гіпоталамуса.

20. Які гормони називаються потрійними?

- 1) гормони, які впливають безпосередньо на орган мішень;
- 2) # гормони, основною функцією яких є регуляція синтезу і виділення ефекторних гормонів. Виділяються аденогіпофізом;
- 3) гормони, що регулюють синтез і виділення гормонів аденогіпофізу, переважно потрійних. Виділяються нервовими клітинами гіпоталамуса.

21. Які гормони називаються рилізінг-гормонами?

- 1) гормони, які впливають безпосередньо на орган мішень;
- 2) гормони, основною функцією яких є регуляція синтезу і виділення ефекторних гормонів, виділяються аденогіпофізом;
- 3) # гормони, що регулюють синтез і виділення гормонів аденогіпофізу, переважно потрійних, виділяються нервовими клітинами гіпоталамуса.

22. Що означає синергізм в дії гормонів?

- 1) # односпрямована дія двох або декількох гормонів;
- 2) протилежна дія гормонів;
- 3) дія гормонів, яка полягає в тому, що гормон сам не здійснює фізіологічний ефект, але створює умови для відповідної реакції клітини чи органа на дію іншого гормону.

23. Що означає антагонізм в дії гормонів?

- 1) односпрямована дія двох або декількох гормонів;
- 2) # протилежна дія гормонів на рівні клітини мішені;
- 3) дія гормонів, яка полягає в тому, що гормон сам не здійснює фізіологічний ефект, але створює умови для відповідної реакції клітини чи органа на дію іншого гормону.

24. Що означає пермісивна дія гормонів?

- 1) односпрямована дія двох або декількох гормонів;
- 2) протилежна дія гормонів;
- 3) # дія гормонів, яка полягає в тому, що гормон сам не здійснює фізіологічний ефект, але створює умови для відповідної реакції клітини чи органа на дію іншого гормону.

25. Основну роль у фізіологічних механізмах регуляції залоз внутрішньої секреції відіграють механізми:

- 1) # нейрогормональні та гормональні;
- 2) прямі впливи на ендокринні залози тих речовин, концентрацію яких регулює даний гормон.
- 3) усі відповіді правильні.

26. Шляхи реалізації регуляторної дії гормонів?

- 1) гормони є безпосередніми учасниками тих процесів, що регулюють;
- 2) # їхня дія опосередковується сигнальними шляхами, включення яких визначається типом рецептора гормону.

27. У гідрофільних гормонів рецептори локалізовані:

- 1) у тканинній рідині;
- 2) # на плазматичній мембрані;
- 3) у цитоплазмі;
- 4) у ядрі;

28. У гідрофобних гормонів рецептори локалізовані:

- 1) у тканинній рідині;
- 2) на плазматичній мембрані;
- 3) у цитоплазмі;
- 4) в ядрі;
- 5) # у цитоплазмі або ядрі

29. Що **представляють** (являють) собою рецептори гормонів?

- 1) # рецептори гормонів – це сайти зв'язування гормонів на клітині-мішені (на поверхні клітини, у цитоплазмі або ядрі); рецептор активується тільки при зв'язуванні специфічного гормону, якщо гормон не зв'язується зі своїм рецептором, то в клітині не



виникає ніяких фізіологічних ефектів;

- 2) рецептори – це інтегральні білки мембранних структур клітин, які постійно знаходяться у активованому стані.

30. Гормони контролюють (знайдіть невірну відповідь):

- 1) ембріональний розвиток і диференціювання;
- 2) ріст клітин;
- 3) метаболізм;
- 4) функцію серцево-судинної системи;
- 5) функцію нирок;
- 6) функцію кістякових м'язів;
- 7) репродуктивну функцію;
- 8) функцію імунного захисту;
- 9) функцію центральної нервової системи;
- 10) # тільки швидкість метаболічних процесів.

31. Регуляторна дія стероїдних гормонів здійснюється таким шляхом:

- 1) # дифундують через плазматичну мембрану клітин-мішеней, проникають у ядро, зв'язуються зі специфічними білками ядра, зв'язуються зі специфічним сайтом ДНК клітини, активують гени і, як результат, – синтез нових білків;
- 2) стероїдні гормони мають рецептори на поверхні плазматичної мембрани клітин і їхня дія реалізується через **ти** (ті) ж самі сигнальні шляхи, що у катехоламінів.

32. Загальний алгоритм дії гідрофільних гормонів та цитокінів такий:

- 1) дифундують через плазматичну мембрану клітин-мішеней, проникають у ядро, зв'язуються зі специфічними білками ядра, зв'язуються зі специфічним сайтом ДНК клітини, активують гени і, як результат, – синтез нових білків;
- 2) # зв'язуються з мембранним рецептором та ініціюють активацію ефекторних молекул (ферментів), які каталізують утворення інших посередників, що ініціюють внутрішньоклітинні зміни та формують специфічну відповідь.

33. Контроль секреції гормонів здійснюється:

- 1) # негативним зворотнім зв'язком, коли секреція гормону припиняється при досягненні певного рівня його в крові; зниження рівня гормону в крові стимулює підвищення його секреції;
- 2) рівень гормонів у крові контролює тільки рецепторний апарат клітин-мішеней.

34. Серед мембранних рецепторів виділяють такі (знайдіть невірну відповідь):

- 1) рецептори, сполучені з іонними каналами

- 2) рецептори, сполучені з G-білками;
- 3) рецептори, сполучені з ферментативною активністю:
  - цитоплазматичний домен рецептора – фермент;
  - цитоплазматичний домен рецептора активує фермент цитоплазми;
- 4) # рецептори, що спряжені із транспортом сигнальної молекули в цитоплазму.

35 Особливості рецепторів, сполучених з G – білками (знайдіть невірну відповідь):

- 1) представлені в клітинах усього організму;
- 2) утворюють величезне сімейство, що має загальну структуру;
- 3) зв'язування ліганду з екстрацелюлярною частиною супроводжується зміною конформації інтрацелюлярної частини, яка взаємодіє з іншими білками (трансмембранна трансдукція сигналу);
- 4) # цей тип рецепторів представлений тільки в печінці й м'язах

36. Знайдіть **невірну** (неправильну) відповідь: G-білки – це:

- 1) # гомотримери;
- 2) гетеротримери;
- 3) до їхнього складу входять  $\alpha$ - ,  $\beta$ - та  $\gamma$  –субодиниці;
- 4) у неактивованому стані з  $\alpha$  – субодиницею зв'язано gdp;
- 5) гідрофобні домени суб'одиниць –  $\alpha$  – та  $\gamma$ - локалізовані у ліпідному шарі плазматичної мембрани.

37. Знайдіть **невірну** (неправильну) відповідь: G-протеїни можуть:

- 1) активувати ефекторні ферменти ( $G_{\alpha s}$  і  $G_{\alpha q}$  - протеїни);
- 2) інгібувати ефекторні ферменти ( $G_{\alpha i}$  - протеїни);
- 3) активувати іонні канали ( $\beta\gamma$  - комплекс);
- 4) # інгібувати транспорт катіонів у клітини мозку.

38. Знайдіть **невірне ствердження** (неправильне твердження): рецептори цитокінів – це:

- 1) # внутрішньоклітинне сімейство Як білків,
- 2) інтегральні білки мембран, які містять не менш як чотири домени: екстрацелюлярний, трансмембранний, цитоплазматичний та регуляторний,
- 3) структура екстрацелюлярного домену відповідає конформації цитокінів,
- 4) цитоплазматичний домен сполучений з Як білками,
- 5) Як білки – тирозинкінази, які автоактивуються при рецепції цитокінів,
- 6) Як – кінази каталізують ланцюг фосфорилування STAT-білків (стимулятори транскрипції та активації трансляції);

- 7) димери фосфорильованих STAT білків визначають активацію транскрипції.
- 8) усі положення **вірні** (правильні).

39. Найдіть невірне положення: стероїдні гормони, тиреоїдні гормони, ретиноїди й вітамін D як сигнальні молекули мають такий механізм дії:

- 1) рецептори локалізовані внутрішньоклітинно, структурно споріднені й належать до надродини ядерних рецепторів,
- 2) сигнальні молекули зв'язуються зі своїми рецепторними білками й активують їх,
- 3) активовані рецептори зв'язуються із ДНК і регулюють транскрипцію специфічних генів,
- 4) # рецептори стероїдних, тиреоїдних гормонів локалізовані в цитоплазмі, а рецептори ретиноїдів і вітаміну D – на плазматичній мембрані, тому вони мають різний механізм дії;
- 5) усі положення **вірні** (правильні).

40. Найдіть невірне положення: особливості синтезу пептидних та білкових гормонів:

- 1) багато гормонів-білків синтезуються як прогормони,
- 2) шляхом обмеженого протеолізу видаляється прочастина й утворюється активна форма,
- 3) гормон спочатку вставлений у послідовність високомолекулярного попередника, активна форма утворюється після чисельних реакцій протеолізу,
- 4) # синтез цих гормонів здійснюється як синтез інших простих білків, тобто без особливостей.

41. Найдіть невірне положення: шляхи секреції гормонів-пептидів - ...

- 1) регульована секреція, при якій клітина зберігає гормон у видільних гранулах і секретує його імпульсно у відповідь на стимуляцію. Це найбільш загальний шлях для гормонів з коротким періодом напівжиття.
- 2) конститутивна секреція: клітина не зберігає гормон, вона секретує його з видільних гранул у міру синтезу.
- 3) # секреція гормонів регулюється тільки метаболітами.

42. Найдіть **невірну** (неправильну) відповідь: у чому біологічний сенс того, що усі гормони-пептиди циркулюють у крові у пов'язаному з білками-носіями вигляді?

- 1) це забезпечує їх від втрати нирками;
- 2) це продовжує напівжиття;
- 3) це оберігає ендокринні залози від виснаження;
- 4) # так зберігається їхня специфічність.

43. Де синтезуються перераховані гормони:

соматостатин, дофамін, меланоцитстимулюючий рилізінг-гормон (МСГРГ), меланоцитінгібуючий рилізінг-гормон (МІРГ),

пролактинінгібуючий рилізінг-гормон (ПРЛІГ-РГ) – пролактостатин (ПРЛС)?

- 1) АПУД системі;
- 2) гіпофізі;
- 3) # гіпоталамусі.

44. Знайдіть **вірну** відповідь: де здійснюється синтез антидіуретичного гормону та окситоцину?

- 1) у задньому гіпофізі;
- 2) у передньому гіпофізі;
- 3) # у гіпоталамусі.

45. Знайдіть **вірну** відповідь: де здійснюється синтез перерахованих гормонів тиреотропінстимулюючий гормон (ТСТ), гормон росту, лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулюючий (ФСГ) гормони?

- 1) у гіпоталамусі;
- 2) # у передньому гіпофізі;
- 3) у щитоподібній залозі

46. Знайдіть **вірну** відповідь: де синтезується гормон мелатонін?

- 1) у кератиноцитах шкіри;
- 2) # в епіфізі;
- 3) в гіпоталамусі.

47. Знайдіть **вірну** відповідь. Кортикотропін рилізінг гормон, тиреотропний гормон, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон, адренкортикотропний гормон, вазопресин, опіодні пептиди, норадреналін, адреналін реалізують регуляторну дію через сигнальний шлях

- 1) # протеїнкінази А (підвищення цАМФ активує протеїнкіназу А);
- 2) протеїнкінази С і IP3-Ca2 (інозитол-3-фосфат) шлях (запуск гідролізу фосфатидилінозитол-4,5-біфосфата і стимуляція протеїнкінази С);
- 3) протеїнкінази G (підвищення цГМФ активує протеїнкіназу G).

48) Знайдіть **вірну** відповідь: тиреотропін рилізінг гормон, гонадотропні рилізінг гормони, тиреотропний гормон, норадреналін, адреналін, ангіотензин реалізують регуляторну дію через сигнальний шлях

- 1) протеїнкінази А (підвищення цАМФ активує протеїнкіназу А);
- 2) # протеїнкінази С і IP3-Ca2 (інозитол-3-фосфат) шлях (запуск гідролізу фосфатидилінозитол-4,5-біфосфата і стимуляція протеїнкінази С);
- 3) протеїнкінази G (підвищення цГМФ активує протеїнкіназу G)

49) Знайдіть **вірну** відповідь: передсердний натрійуретичний пептид реалізує регуляторну дію через сигнальний шлях

- 1) протеїнкінази А (підвищення цАМФ активує протеїнкіназу А);
- 2) протеїнкінази С і IP<sub>3</sub>-Ca<sub>2</sub> (інозитол-3-фосфат) шлях (запуск гідролізу фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфата і стимуляція протеїнкінази С);
- 3) # протеїнкінази G (підвищення цГМФ активує протеїн G).

50. Про які гормони йде мова: синтезуються в гіпоталамусі (супраоптичні та паравентрикулярні ядра), аксональний транспорт в комплексі з білком нейрофізином) в задню частку гіпофіза; **нонапептіди** (нонапептиди) з дисульфідними містками?

- 1) гонадотропін-рилізінг-гормон (ЛГ) і рилізінг гормон гормон росту;
- 2) # вазопресин і окситоцин;
- 3) мелатонін і серотонін.

51. Який гормон володіє такою дією: протидіє ефектам інсуліну (гіперглікемія), знижує периферичну утилізацію глюкози, підвищує синтез глюкози в печінці шляхом глюконеогенезу; сприяє мобілізації жирних кислот з жирової тканини, стимулює окислення жирних кислот у печінці, сприяє позитивному балансу кальцію, магнію та фосфатів, сприяє зростанню трубчастих кісток?

- 1) кортизон;
- 2) адреналін;
- 3) # гормон росту.

Другій модуль

52. Гастроентеропанкреатична ендокринна система – це

- 1) # відділ ендокринної системи, представлений розсіяними в різних органах травної системи ендокринними клітинами (апудоцитами) і пептидергічними нейронами, які продукують пептидні гормони;
- 2) відділ ендокринної системи, представлений розсіяними в різних органах травної системи ендокринними клітинами (апудоцитами) і пептидергічними нейронами, які продукують стероїдні гормони.

53. Назвіть гормони шлунку:

- 1) # гістамін, G-клітини - гастрин, D-клітини – соматостатин;
- 2) холецистокінін, секретин, глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, мотилін, соматостатин, гастрин та ін.;
- 3) глюкагоноподібний пептид-1 і пептид YY.

54. Назвіть гормони клубової і товстої кишок:

- 1) гістамін, G-клітини - гастрин, D-клітини – соматостатин;
- 2) холецистокінін, секретин, глюкозо залежний інсулінотропний поліпептид, мотилін, соматостатин, гастрин та ін.;
- 3) # глюкагоноподібний пептид-1 і пептид YY.

55. Назвіть гормони дванадцятипалої і тонкої кишок:

- 1) гістамін, G-клітини - гастрин, D-клітини – соматостатин;
- 2) # холецистокінін, секретин, глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, мотилін, соматостатин, гастрин та ін.;
- 3) глюкагоноподібний пептид-1 і пептид YY.

56. АПУД система – це

- 1) # секретуючі клітини, здатні поглинати амінокислоти-попередниці і виробляти з них активні аміни і / або низькомолекулярні пептиди за допомогою реакції декарбоксилування амінокислоти-попередниці;
- 2) #система, яку становлять близько 40 типів клітин, що виявляються практично у всіх тканих організму, які здатні до синтезу біогенних амінів (катехоламінів, серотоніну, гістаміну) і фізіологічно активних пептидів і мають таку спільну рису – наявність в них особливого ферменту нейрон специфічної енолази.
- 3) помилкове уявлення минулого століття.

57. Фактори росту – це:

- 1) # білки, які зв'язуються зі специфічними рецепторами на поверхні клітин, основним результатом дії яких є активація клітинної проліферації та / або диференціювання;
- 2) унікальна родина чинників росту; продукуються в основному лейкоцитами; цитокіни стимулюють гуморальну і клітинну імунні відповіді, а також активацію фагоцитів;
- 3) гормон росту, що продукується переднім гіпофізом.

58. Цитокіни – це

- 1) білки, які зв'язуються зі специфічними рецепторами на поверхні клітин, основним результатом дії яких є активація клітинної проліферації та / або диференціювання;
- 2) # унікальна родина чинників росту; продукуються в основному лейкоцитами; цитокіни стимулюють як гуморальну і клітинну імунні відповіді, так і активацію фагоцитів;
- 3) біологічно активні сполуки, що прискорюють міграцію імунокомпетентних клітин.

59. Назвіть представників родини факторів росту?

- 1) # PDGF, EGF, TGF- $\alpha$ , FGF, NGF, еритропоетин;
- 2) IL-1- $\alpha$  і - $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 IL-6 IL-7 IL-8 IL-9 IL-10 IL-11 IL-12 IL-13 IL-14 IL-15 IL-16 IL-17 IL-18 INF- $\alpha$  і - $\beta$  INF- $\gamma$

60. Назвіть представників родини цитокінів?

- 1) PDGF, EGF, TGF- $\alpha$ , FGF, NGF, еритропоєтин;
- 2) # IL1- $\alpha$  і - $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 IL-6 IL-7 IL-8 IL-9 IL-10 IL-11 IL-12 IL-13 IL-14 IL-15 IL-16 IL-17 IL-18 INF- $\alpha$  і - $\beta$  INF- $\gamma$

Питання тестового контролю за розділом «Вітаміни»

**Виберіть один правильний варіант відповіді**

61. Вітаміни – це

- 1) # не пластичний матеріал і не джерело енергії;
- 2) не беруть участь в обміні речовин;
- 3) не регулюють біохімічні процеси в організмі;
- 4) не входять до складу небілкової частини ферментів.

62 Вітаміни - це

- 1) високомолекулярні органічні сполуки;
- 2) # екзогенні фактори харчування, які беруть участь регуляції обміну речовин;
- 3) ендогенні фактори регуляції обміну речовин;
- 4) сполуки, які синтезуються в організмі людини.

63. Вітамін ретинол є:

- 1) # жиророзчинним, входить до складу родопсину, посилює синтез глікопротеїнів в мембранах клітин;
- 2) жиророзчинним, бере участь в процесах згортання крові;
- 3) водорозчинним, входить до складу ферментів – дегідрогеназ;
- 4) водорозчинним, бере участь в синтезі замінних амінокислот.

64. Недостатність антиксерофтальмічного вітаміну:

- 1) характеризується дерматитом, деменцією, діареєю;
- 2) призводить до порушення синтезу колагену;
- 3) #особливо важко позначається на роботі залоз внутрішньої секреції;
- 4) виражається сухістю шкіри і слизових з подальшою кератомоляцією.

65. Вітамін D3 є ( знайдіть вірну відповідь):

- 1) жиророзчинним, входить до складу родопсину, посилює синтез глікопротеїнів в мембранах клітин;
- 2) водорозчинним, входить до складу ферментів оксидаз і дегідрогеназ;
- 3) водорозчинним, бере участь в реакціях перетворення рибонуклеотидів і дезоксирибонуклеотидів;
- 4) # жиророзчинним вітаміном, бере участь у синтезі гормону, що регулює обмін кальцію і фосфору.

66. Недостатність антирахітичного вітаміну у дорослих призводить до:

- 1) # підвищення нервово-м'язової збудливості;
- 2) зниження активності кальцій-залежних ферментів;

- 3) порушення згортання крові;
- 4) остеомаляції і всього перерахованого вище;

67. Джерелами вітаміну D3 є:

- 1) холестерин;
- 2) зернові та бобові культури;
- 3) овочі
- 4) # риб'ячий жир

68. Вітамін К є:

- 1) жиророзчинним, бере участь в утворенні гормону, що регулює обмін кальцію і фосфору;
- 2) # жиророзчинним, антигеморагічним вітаміном;
- 3) водорозчинним, бере участь в реакціях перетворення рибонуклеотидів і дезоксирибонуклеотидів;
- 4) жиророзчинним, впливає на репродуктивну функцію.

69. Гіпо- або авітаміноз К призводить до:

- 1) гемолітичної жовтяниці;
- 2) # кровотеч гематомного типу;
- 3) підвищення нервово-м'язової збудливості та остеомаляції;
- 4) зниження сутінкового зору.

70. Водорозчинні вітаміни:

- 1) накопичуються в тканинах, їх дефіцит зустрічається дуже часто;
- 2) більш токсичні, ніж жиророзчинні;
- 3) за функціями схожі на стероїдні гормони;
- 4) # майже не накопичуються, малотоксичні, їх дефіцит зустрічається часто.

71. Антистерильний вітамін:

- 1) входить до складу ферментів дегідрогеназ і бере участь в синтезі вуглеводів;
- 2) бере участь у синтезі замісних амінокислот, входить до складу ферментів амінотрансфераз;
- 3) # впливає на репродуктивну функцію, на обмін селену, виконує антиоксидантну функцію;
- 4) бере участь у відновленні  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$ .

72. Недостатність антискорбутного вітаміну призводить до:

- 1) підвищення нервово-м'язової збудливості;
- 2) зниження активності кальцій-залежних ферментів;
- 3) # порушення синтезу колагену, стероїдних гормонів, адреналіну, гемоглобіну і серотоніну;



73. Аскорбінова кислота належить до:

- 1) # водорозчинних вітамінів і є кофактором ферментних систем;
- 2) вітаміноподібних сполук;
- 3) жиророзчинних вітамінів, бере участь в реакціях перетворення рибонуклеотидів і дезоксирибонуклеотидів;
- 4) антивітамінів.

74. Білок авідін, що знаходиться в сирих яйцях:

- 1) сприяє всмоктуванню вітаміну Н;
- 2) # пов'язує і перешкоджає всмоктування біотину в кишечнику;
- 3) є антивітаміном і перешкоджає синтез фолієвої кислоти;
- 4) є провітаміном ретинолу.

75. При недостатності ніацину розвивається:

- 1) цинга;
- 2) бері-бері;
- 3) # пелагра;
- 4) куряча сліпота.

76. Вітамін РР є

- 1) # водорозчинним, входить до складу коферментів НАД і НАДФ, що беруть участь у перенесенні електронів водню;
- 2) водорозчинним, входить до складу ферментів трансфераз;
- 3) водорозчинним, бере участь в реакціях перетворення рибонуклеотидів і дезоксирибонуклеотидів;
- 4) жиророзчинним вітаміном, бере участь у синтезі гормону, що регулює обмін кальцію і фосфору.

77. Синоніми вітаміну В3:

- 1) # ніацин, вітамін РР, антипеларгічий;
- 2) тіамін, антиневрничний;
- 3) рибофлавін, вітамін росту;
- 4) рутин, вітамін проникності.

78. Недостатність кобаламіну призводить до:

- 1) рахіту в ранньому віці;
- 2) бері-бері;
- 3) # перніціозної анемії;
- 4) катаракти.

79. Недостатність рибофлавіну проявляється:

- 1) дерматитами, кон'юктивітами, стоматитами;
- 2) порушенням кровотворної функції, різкого зниження кислотності шлункового соку і розладу нервової системи;

- 3) # роздратуванням, розтріскуванням губ і куточків рота, запаленням слизової оболонки ротової порожнини;
- 4) ураженням кровоносної системи, підвищеною проникністю судинної стінки, розхитуванням і випаданням зубів.

80. Синонімами рибофлавіну є:

- 1) В3, антипеларгічний;
- 2) В12, кобаламін, антианемічний;
- 3) # В2;
- 4) фолацин, антианемічний, фолієва кислота.

81. Вітамін, який містить в складі метал – це:

- 1) # кобаломін;
- 2) ніацин;
- 3) тіамін;
- 4) рутин.

82. Для всмоктування вітаміну В12 необхідна наявність в кишечнику

- 1) білка авідину;
- 2) # глікопротеїну – «внутрішнього фактора Касла»;
- 3) білків – ліпопротеїдів;
- 4) тільки жовчних кислот.

83. При нестачі вітаміну В12

- 1) # порушується кровотворна функція;
- 2) різко знижується кислотність шлункового соку;
- 3) порушується діяльність нервової системи;
- 4) спостерігаються всі перераховані патології.

84. Назвіть реакції, які каталізують біотинові ферменти, тобто ферменти, коферментами яких є біотин:

- 1) # карбоксилази – високо специфічні ферменти, що каталізують унікальні реакції засвоєння  $\text{CO}_2$  в організмі тварин за участю АТФ;
- 2) # реакції транскарбоксилювання (що здійснюються без участі АТФ), при яких субстрати обмінюються карбоксильною групою.
- 3) реакції переамінування.

85. Функції піридоксаль фосфату:

- 1) # кофермент ферментів катаболізму амінокислот, зокрема ферментів, залучених у реакції переамінування;
- 2) кофермент ферментів, що каталізують окиснювально-відновні реакції.

86. Функція фолієвої кислоти і її похідних – перенос одновуглецевих

фрагментів для різних синтетичних реакцій, у тому числі синтезу пуринів і тіаміну. Недостатність фолієвої кислоти проявляється:

- 1) # затримкою росту, анемією, лейкопенією (або панцитопенією);
- 2) гігантизмом;
- 3) кретинізмом.

87. Вітамін В9 – це:

- 1) біотин;
- 2) нікотинова кислота;
- 3) # фолієва кислота.

88. Вітамін В9:

- 1) синтезується у великих кількостях мікрофлорою кишечника;
- 2) # синтезується в невеликих кількостях мікрофлорою кишечника при наявності параамінобензойної кислоти;
- 3) синтезується в достатніх кількостях в осіб, які лікувалися тривалий час антибіотиками;
- 4) взагалі не синтезується в організмі і повинен надходити тільки з їжею.

89. Основна функція аскорбінової кислоти:

- 1) # відновлювач, що бере участь у безлічі різних реакцій;
- 2) окислювач, що бере участь у безлічі різних реакцій;
- 3) складова буферної системи крові.

90. Чому вітамін С потрібен для синтезу сполучної тканини?

- 1) # кофактор реакцій гідроксилювання залишків проліну та лізину при синтезі колагену;
- 2) кофактор реакцій переамінування ациклічних амінокислот, що входять до складу сполучної тканини.

91. Чому ремоделювання кісткової тканини порушується при гіповітамінозі С?

- 1) # органічною матрицею кістки є колаген, синтез якого здійснюється за умови гідроксилювання проліну та лізину, аскорбінова кислота – кофактор гідроксилази цих амінокислот;
- 2) наявність вітаміну С визначає кисле середовище, яке потрібне для остеобластів.

92. Чому порушується синтез катехоламінів та кортикостероїдів при гіповітамінозі С?

- 1) # аскорбінова кислота є кофактором ферментів катаболізму тирозину та синтезу катехоламінів і кортикостероїдів;
- 2) в умовах дефіциту вітаміну С підвищується катаболізм попередників синтезу як катехоламінів, так і кортикостероїдів.

93. Який гіповітаміноз характеризують такі клінічні прояви: хворобливість й розбухання ясен, розхитуванням зубів, порушення цілісності капілярів, набряки, болі у суглобах, анорексія, анемія, розкриття старих залікованих ран?

- 1) вітаміну D3,
- 2) вітаміну B9,
- 3) #вітаміну C,
- 4) вітаміну B12.

94. Якому вітаміну властива така активність: інгібує гіалуронідазу, стабілізує основну речовину сполучної тканини?

- 1) вітамін C;
- 2) вітамін D;
- 3) вітамін K;
- 4) # вітамін P.

95. Важкі гіпервітамінози можливі при передозуванні вітамінів:

- 1) водорозчинних;
- 2) # жиророзчинних;
- 3) як водорозчинних, так і жиророзчинних.

96. Роль антиоксидантів виконують наступні вітаміни:

- 1) вітамін C (аскорбінова кислота),
- 2) вітамін е (токоферол),
- 3) вітамін k (філохінон),
- 4) вітамін B3 (ніацин),
- 5) вітамін B2 (рибофлавін),
- 6) # усі відповіді правильні,
- 7) усі відповіді неправильні.

97. Які вітаміни виконують функцію кофакторів – переносників груп?

- 1) вітамін B6 (піридоксальфосфат),
- 2) вітамін B12 (кобаламін),
- 3) біотин (вітамін H),
- 4) фолієва кислота,
- 5) пантотенова кислота,
- 6) # усі відповіді правильні.

98. Вкажіть вітаміноподібну речовину:

- 1) біотин,
- 2) пантотенова кислота,
- 3) # параамінобензойна кислота.

98. Укажіть вітаміноподібну речовину:

- 1) біотин,
- 2) пантотенова кислота,
- 3) # В8.

100. Вкажіть вітаміноподібну речовину:

- 1) біотин,
- 2) пантотенова кислота,
- 3) # коензим Q.

101. Вкажіть вітаміноподібну речовину:

- 1) біотин,
- 2) пантотенова кислота,
- 3) # PQQ.

102. Вкажіть вітаміноподібну речовину:

- 1) біотин,
- 2) пантотенова кислота,
- 3) # вітамін U.

103. Яка з перерахованих сполук є вітаміном?

- 1) вітамін F,
- 2) холін,
- 3) ліпоева кислота
- 4) вітамін В8,
- 5) # біотин.

104. Яку назву мають сполуки, що мають структуру, подібну вітамінам, але діють як конкуренти вітамінів, або викликають модифікацію хімічної структури вітамінів, в наслідок чого вітаміни втрачають біологічну дію?

- 1) конкурентні інгібітори,
- 2) модифікатори,
- 3) # антивітаміни.

#### ТЕМИ РЕФЕРАТІВ

1. Гормони тимусу. Хімічна природа. Окремі гормони тимусу. Тканини та клітини-мішені гормонів тимусу. Роль тимусу як ендокринної залози в формуванні ендокринної системи в онтогенезі людини.
2. Ейкозаноїди – похідні арахідонової кислоти. Лейкотриєни. Простагландини. Тромбоксани. Утворення, механізм дії, біологічна роль.
3. Особливості синтезу та секреції інсуліну. Молекулярний механізм дії інсуліну на обмін речовин. Причини формування інсулярної недостатності.
4. Статеві гормони жінок. Оваріальний цикл. Гормони яєчників. Гормони жовтого тіла.
5. Плацента як ендокринний орган. Гормони плаценти при фізіологічному та

- патологічному перебігу вагітності.
6. АПУД система. Структура, функції.
  7. Гормони жирової тканини.
  8. Ренін-ангіотензинова система організму. Біохімія, регуляція, дія.
  9. Гормони гіпофіза та їхня біологічна роль.
  10. Гормони підшлункової залози, структура й біологічна роль.
  11. Гормони щитоподібної залози, структура, особливості біосинтезу, біологічна роль.
  12. Інсулін, особливості біосинтезу, регуляція секреції, вплив на обмін речовин. Сучасні уявлення про механізм дії інсуліну.
  13. Гормони коркового шару наднирників. Структура, метаболізм. Вплив на обмін речовин.
  14. Гормони, що регулюють фосфорно-кальцієвий обмін.
  15. Вітаміни. Кофакторна та антиоксидантна роль окремих вітамінів.
  16. Вітаміноподібні речовини. Структура та функція.
  17. Антивітаміни.

#### ПИТАННЯ ДО ЗАЛІКУ

1. Нейроендокринна система організму, принцип організації, функція.
2. Окремі залози ендокринної системи. Регуляція секреції окремих гормонів.
3. Основи механізму дії гормонів.
4. Принцип молекулярної дії гідрофільних та гідрофобних гормонів.
5. Гіпоталамус, гормони гіпоталамусу: природа, особливості синтезу та секреції, регуляція. Роль гіпоталамуса в регуляції активності залоз ендокринної системи. Інгібітори рилізинг-гормонів.
6. Гіпофіз. Аденогіпофіз. Гормони аденогіпофізу. Хімічна природа гормонів, особливості синтезу й секреції гормонів аденогіпофізу.
7. Мішені гормонів аденогіпофізу. Тип рецепторів, що опосередковують дію гормонів аденогіпофізу.
8. Окремі гормони аденогіпофізу: гормон росту, тиреотропний гормон, адренотропний гормон, пролактин, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон. Мішені, механізм регуляторної дії.
9. Антидіуретичний гормон. Природа, органи-мішені. Біологічна дія.
10. Окситоцин. Природа, органи-мішені. Біологічна дія.
11. Щитоподібна залоза. Особливості синтезу, секреції й транспорту тиреоїдних гормонів. Біологічної дія.
12. Тироксин і трийодтиронін. Хімічна структура, транспортні форми, тканини-мішені, молекулярний механізм дії.
13. С-клітини щитоподібної залози. Гормон С-клітин кальцитонін, біологічна дія.
14. Паращитоподібні залози, паратгормон, фізіологічні ефекти, регуляція секреції.
15. Підшлункова залоза як ендокринний орган. Гормони, що секретує

підшлункова залоза.

16. Синтез і секреція інсуліну. Регуляція секреції інсуліну. Тканини-мішені інсуліна, прояв гормональної дії інсуліну. Механізм молекулярної дії інсуліну.
17. Глюкагон й інші гормони підшлункової залози. Хімія й біологічна дія.
18. Адреналін і норадреналін – гормони мозкового шару наднирників. Хімія гормонів мозкового шару надниркових залоз. Синтез, регуляція секреції адреналіну. Тканини-мішені. Біологічна роль катехоламінів.
19. Гормони кори надниркових залоз. Глюко- і мінералокортикоїди. Хімія, синтез, регуляція, секреція гормонів кори надниркових залоз. Транспорт кортикостероїдів, метаболізм. Органи – мішені глюкокортикоїдів. Біологічна дія.
20. Мінералокортикоїди. Органи – мішені. Прояви регуляторної дії мінералокортикоїдів.
21. Гормони статевих залоз. Хімія чоловічих статевих гормонів. Біогенез андрогенів. Метаболічна доля андрогенів. Секреція, дія й функції андрогенів.
22. Яєчники: жіночі статеві гормони. Хімія естрогенів. Біогенез естрогенів. Метаболічна доля естрогенів. Секреція, характер дії й функції естрогенів.
23. Прогестерон: гормон жовтого тіла. Метаболізм прогестерону. Дія прогестерону. Синтетичні прогестини.
24. АПУД система. Структура та функції.
25. Гормони шлунково-кишкового тракту. Природа, дія, біологічна роль.
26. Гормони печінки. Природа, дія, біологічна роль. Гормони нирок. Природа, дія, біологічна роль.
27. Натрійуретичний гормон передсердь. Природа, механізм дії, тканини - мішені, біологічна роль.
28. Цитокіни. Визначення поняття. Джерела утворення. Найважливіші цитокіни. Органи й клітини-мішені цитокінів.
29. Водорозчинні вітаміни. Тіамін. Хімічна природа. Кофакторна форма. Ферменти, у яких тіамініпрофосфат виконує коферменту функцію. Біогенез. Метаболізм. Недостатність.
30. Рибофлавін. Хімічна природа. Кофакторна форма. Ферменти у яких похідні рибофлавіну виконують коферменту функцію. Біогенез. Метаболізм. Недостатність. Нікотинова кислота (ніацин). Хімічна природа. Кофакторна форма.
31. Ферменти у яких похідні нікотинової кислоти виконують коферменту функцію. Біогенез. Метаболізм. Недостатність. .
32. Вітамін В3, джерела, добова потреба, біологічна роль. Прояви гіповітамінозу.
33. Вітамін РР, джерела, добова потреба, біологічна роль. Прояви гіповітамінозу.
34. Вітамін В6. Метаболізм вітамінів групі В6. Роль піридоксалу у метаболізмі. Недостатність.

35. Пантотенова кислота. Метаболізм. Недостатність.
36. Біотин. Біогенез. Метаболізм. Недостатність.
37. Фолієва кислота (фолацин). Біогенез. Роль у метаболізмі. Недостатність.
38. Вітамін В<sub>12</sub>. Біосинтез. Недостатність. Роль у метаболізмі кобаламідних коферментів.
39. Аскорбінова кислота. Біогенез і метаболізм. Роль у метаболізмі. Недостатність.
40. Вітамін А. Біологічна роль. Метаболізм. Недостатність. Токсичність.
41. Вітамін D. Участь у метаболізмі. Токсичність.
42. Вітамін Е. Хімічна природа, метаболізм, біологічні функції, недостатність, добова потреба.
43. Вітамін К. Хімічна природа. Біологічна роль. Недостатність, її прояви, добова потреба.
44. Антивітаміни. Приклади.
45. Вітаміноподібні сполуки. Приклади, функція.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### Основна

1. Биохимические основы жизнедеятельности человека / Под ред. Ю.Б. Филипповича, А.С. Коничева. – М.: ВЛАДОС, 2005. – 405 с.
2. Джон Ф. Основы эндокринологии / Джон Ф. Лейкок, Питер Г. Вайс; пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
3. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем; пер. с нем.- 4-е изд. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011.– 469 с.
4. Коничев А.С. Молекулярная биология / А.С. Коничев, Г.А. Севастьянова. – М.: Academa, 2003. – 400 с.
5. Розен В.Б. Основы эндокринологии / В.Б. Розен. – М.: МГУ, 1994. – 384 с.
6. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию / В.А. Ткачук. – М.: МГУ, 1983. – 256 с.
7. Наглядная эндокринология / Под ред. Г.А.Мельниченко. – М.: «ГЭОТАР Медия», 2008. – 432 с.
8. Биологическая химия / Под ред. С.Е.Северина. – М.: «ГЭОТАР Медия», 2011. – 384 с.

### Додаткова

1. Alberts B.et al. Molecular Biology of the Cell / Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis [et al.]. – New York: Garland Science, 2007. – 1392 p.
2. Беясова Н.А. Биохимия и молекулярная биология / Н.А. Беясова – Минск: Книжный дом, 2007. – 416 с.
3. Биохимические основы патологических процессов / Под ред. Е.С. Северина – М.: Медицина, 2000. – 304 с.
4. Глик Б. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение / Б. Глик, Дж. Пастернак. – М.: Мир, 2002. – 589 с.



5. Молекулярная эндокринология / Под ред. Б.Д. Вайнтрауба. – М.: Медицина, 2003.– 496 с.
7. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. А.И. Кубарко и Yamashita. – Минск-Нагасаки, 1998. – 368 с.
8. Физиология эндокринной системы / Под ред. Д. Гриффина. – М.: Бином, 2008. – 496 с.
9. Смирнов А.Н. Эндокринная регуляция / Под ред. В.А.Ткачука. – М.: «Гэотар Медия», 2009. – 368 с.
10. Мелатонин. Теория и практика / Под ред. С.И.Рапопорта. – М.: Медпрактика, 2009. – 100 с.
11. Сергеева М.Г. Каскад арахидоновой кислоты / М.Г.Сергеева, А.Т. Варфоломеева. – М.: Народное образование, 2006. – 256 с.
12. Періодичні видання: Журнали: «Український біохімічний журнал», «Фізіологічний журнал», «Успехи современной биологии», «Молекулярная биология», «Биохимия», «Молекулярная медицина», «Биомедицинская химия», «Проблемы эндокринологии», 2005-2012.

### Інтернет сторінки

1. Concepts in Biochemistry (University of Akron) - Multimedia Course (Text, Images & Interactive Animations. Internet Directories, Comprehensive Sites and Links: Biochemistry and Molecular Biology/ hormone
2. Lehrmittel Hormone: Biochemie und Molekularbiologie.

### ВІДПОВІДІ ДО ТЕСТОВИХ ПИТАНЬ

П	1	2	3	4	5	6	7	8	9
В	1,2	3	4	1	1	гормон и	гормон и	3	1
П	10	11	12	13	14	15	16	17	18
В	3	3	1	2	4	5	3	2	1
П	19	20	21	22	23	24	25	26	27
В	1	2	3	1	2	3	1	2	2
П	28	29	30	31	32	33	34	35	36
В	5	1	10	1	2	1	4	4	1
П	37	38	39	40	41	42	43	44	45
В	4	1	4	4	3	4	3	3	2
П	46	47	48	49	50	51	52	53	54
В	2	1	2	3	2	3	1	1	3
П	55	56	57	58	59	60	61	62	63
В	2	1,2	1	2	1	2	1	2	1
П	64	65	66	67	68	69	70	71	72
В	3	6	1	4	2	2	4	4	3
П	73	74	75	76	77	78	79	80	81

<b>B</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>П</b>	<b>82</b>	<b>83</b>	<b>84</b>	<b>85</b>	<b>86</b>	<b>87</b>	<b>88</b>	<b>89</b>	<b>90</b>
<b>B</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1,2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>П</b>	<b>91</b>	<b>92</b>	<b>93</b>	<b>94</b>	<b>95</b>	<b>96</b>	<b>97</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
<b>B</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>П</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>102</b>	<b>103</b>	<b>104</b>				
<b>B</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>				

Навчальне видання  
(українська мова)

Омельянчик Людмила Олександрівна  
Колісник Надія Василівна

## БІОХІМІЯ ГОРМОНІВ, ВІТАМІНІВ ТА ЦИТОКІНІВ

Навчальний посібник  
для студентів освітньо-кваліфікаційного рівня «бакалавр»  
напряму підготовки «Біологія»

Рецензент В.О. Лях  
Коректор К.В. Новікова  
Відповідальний за випуск Н.В. Колісник