

## Лекція № 2

### Тема: Гормони щитоподібної, паращитоподібних залоз та підшлункової залози

План:

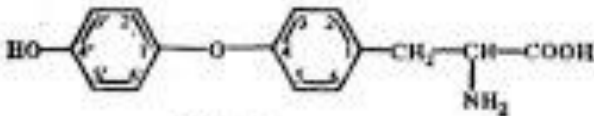
1. Гормони щитовидної залози
2. Гормони паращитовидних залоз
3. Гормони підшлункової залози

У щитовидній залозі синтезуються гормони двох груп:

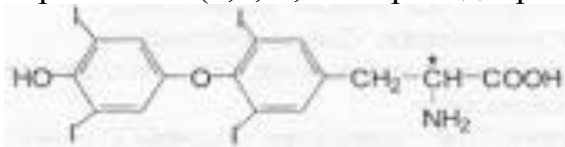
- 1) тиреоїдні гормони, інакше йодтироніни, з дуже широким спектром дії;
- 2) кальцитонін, який регулює обмін кальцію і фосфатів.

Щитовидна залоза секретує у кров два тиреоїдні гормони – тироксин (тетраїодтиронін) і трийодтиронін. Скорочено вони позначаються  $T_4$  і  $T_3$ . За хімічною природою ці гормони є похідними амінокислоти тирозину.

Біологічною активністю в щитовидній залозі володіють похідні тироніну:

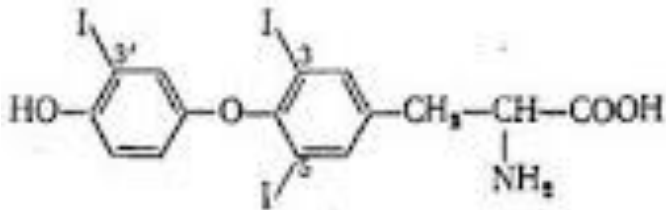


В 1914 р. Кендал виділив із щитовидної залози худоби тетраїодпохідне тироніну (хімічна структура була встановлена в 1927 р.). Цю речовину назвали тироксином (3,5,3',5'-тетраїодтиронін):



Наявність асиметричного атому карбону обумовлює наявність двох оптичних ізомерів, з яких *L*- тироксин в 3 рази активніший за *D*-ізомер.

В 1952-1955 роках було доведено, що гормональною активністю в щитовидній залозі володіє не тільки тироксин, але й інші йодпохідні тироніну: 3,5,3'-триїодтиронін та 3,3'-дйодтиронін.



Біосинтез цих гормонів в організмі здійснюється з тирозину і йоду, які надходять в організм з водою і їжею.

В медичній практиці використовують тиреоїдин, синтетичні *L*- тироксин і трийодтиронін у вигляді натрійних солей.

Для синтезу йодтиронинів необхідний мікроелемент йод у формі йодиду. Щитовидна залоза концентрує йодид із плазми крові за допомогою йодидної помпи, тобто системи активного транспорту.

Концентрація йодиду в залозі у 30-40 раз перевищує концентрацію його у сироватці крові. Включення неорганічного йоду в ароматичні кільця тирозину здійснюється не на рівні вільної амінокислоти, а на рівні білка тиреоглобуліну. Цей білок складається із двох поліпептидних ланцюгів приблизно по 5000 амінокислотних залишків, містить вуглеводну частину. В ланцюзі білка є 115 залишків тирозину, і ті із них, які локалізовані на поверхні білкової глобули (приблизно 10%), йодуються. Для реакції йодування аніон йодиду окиснюється під дією пероксидази щитовидної залози у реакційноздатні частинки, точно не ідентифіковані (атоми, вільні радикали), які і забезпечують йодування залишків тирозину в молекулі тиреоглобуліну. Реакцію йодування каталізує той же фермент – тиреоїдна пероксидаза при наявності  $H_2O_2$ . Близько розміщені йодовані залишки тирозину конденсуються з утворенням йодтиронинів.

Повністю йодований тиреоглобулін, який називають йодтиреоглобуліном, містить у поліпептидному ланцюзі монойодтирозин, дийодтирозин, трийодтиронін і тетрайодтиронін. Синтез відбувається у фолікулярних клітинах залози, із яких йодтиреоглобулін надходить у фолікули, заповнені колоїдом. Тиреоглобулін служить запасною формою тиреоїдних гормонів,  $T_3$  і  $T_4$ . Коли на клітини щитовидної залози діє тиреотропний гормон гіпофіза, невеликі краплинки колоїду надходять із фолікула назад у клітини і лізосомні протеази гідролізують йодтиреоглобулін до амінокислот і вуглеводів. Звільнені  $T_3$  і  $T_4$  секретуються у кров, а монодийодтирозини можуть знову використовуватись. Для цього спеціальний фермент дегалогеназа каталізує дейодування і утворені йодид і тирозин йдуть на синтез йодтиреоглобуліну.  $T_3$  і  $T_4$  не піддаються дії дегалогенази.

### *Гіпофункція щитоподібної залози*

Гіпофункція щитоподібної залози (гіпотиреоз) виникає внаслідок ендогенних і екзогенних причин. До ендогенних причин відносяться генетично детерміновані дефекти різних стадій утворення тиреоїдних гормонів, їх транспорту і взаємодії з рецепторами клітин-мішеней. Екзогенні причини: недостатнє надходження йоду в організм, дія речовин, що конкурують із йодидами чи порушують синтез тиреоїдних гормонів, хірургічне видалення частини залози при пухлинах і гіперфункції. Внаслідок недостатнього синтезу чи секреції тиреотропіну гіпофіза і тиреоліберину гіпоталамуса розвивається вторинний гіпотиреоз.

Гіпотиреоз у дитячому віці зумовлює затримку росту і непропорційний ріст тіла, затримку психічного розвитку, кретинізм.

Гіпотиреоз у дорослих характеризується такими змінами:

1) зниження активності ферментів, споживання тканинами кисню і, таким чином, зменшення основного обміну, теплопродукції і підвищення чутливості до холоду;

2) порушення водно-сольового обміну – розвивається слизовий набряк (мікседема) внаслідок сповільнення обміну протеогліканів і глікопротеїнів сполучної тканини, що сприяє затримці води, особливо у підшкірній клітковині;

3) порушення з боку серцево-судинної системи, м'язів, ШКТ, послаблення імунітету;

4) гіперхолестеринемія (гіпербеталіпопротеїнемія), що сприяє розвитку атеросклерозу;

5) порушення на рівні нервової системи – психічна і фізична в'ялість, сонливість.

Більшість видів гіпотиреозу лікується тиреоїдними гормонами.

Однією із форм гіпофункції щитовидної залози є ендемічний зоб, що розвивається при недостатньому надходженні в організм йоду в певних районах, де низький його вміст у воді і ґрунтах. При ендемічному зобі низька концентрація в крові тиреоїдних гормонів призводить за принципом зворотного зв'язку до підвищеної секреції тиреотропіну гіпофіза, який стимулює розростання щитовидної залози до таких розмірів, поки не встановиться рівновага між розмірами залози і використанням невеликої кількості йоду. Такий компенсаторний механізм до певного часу забезпечує достатню концентрацію тиреоїдних гормонів і рівень основного обміну. Але далі переважає розростання сполучної тканини залоз і розвивається гіпотиреоз. Для попередження розвитку ендемічного зоба кухонну сіль збагачують йодидами, вживають морські продукти.

### *Гіперфункція щитоподібної залози*

При гіпертиреозі (дифузному токсичному зобі, або Базедовій хворобі чи хворобі Грейвса) мають місце підвищений синтез і секреція  $T_3$  і  $T_4$ , спостерігаються збільшення розмірів залози (зоб), екзофтальм, підвищення основного обміну на 30-60 % вище норми, тахікардія, підвищення сили скорочень серця (при вираженій гіперфункції сила скорочень знижується внаслідок посиленого катаболізму білків міокарда), м'язова слабкість, підвищені апетит і споживання їжі, але одночасно втрата маси тіла внаслідок переважання катаболізму, розвиток психоневротичних порушень. Причинами дифузного токсичного зоба є автоімунні процеси. Може розмножуватися клон клітин, які синтезують антитіла до білків-рецепторів тиреотропного гормону в клітинах щитоподібної залози. Дія таких антитіл аналогічно до дії ТТГ стимулює синтез і секрецію тиреоїдних гормонів. Іншою причиною гіпертиреозу може бути аденома гіпофіза і, в результаті, підвищена продукція ТТГ.

## 2. Гормони паращитоподібних залоз

**Прищитоподібна залоза** (*glandula parathyroidea*). У людини є чотири (рідше – дві чи п'ять) прищитоподібні залози. Вони розміщені на задній поверхні щитоподібної залози, під спільною сполучнотканинною капсулою. Це органи овальної форми, розмірами 6x3x2 мм, масою 35-50 мг кожний.

**Функціональне значення прищитоподібних залоз** полягає в регуляції метаболізму кальцію. Вони виробляють білковий гормон паратирин, який стимулює резорбцію кістки остеокластами, підвищуючи рівень кальцію в крові, і знижує рівень фосфору в крові, гальмуючи його резорбцію в нирках, зменшує екскрецію кальцію нирками, посилює синтез  $1\alpha-2,5$  - дигідроксихолекальціферола (метаболіту вітаміну D), який підвищує вміст

кальцію в сироватці і його всмоктування в гастроінтестинальному тракті. Кальцитонін і паратирин - антагоністи, їх взаємодія забезпечує постійність рівня (гомеостаз) кальцію у крові. Механізм активації паратироцитів пов'язаний з наявністю на поверхні їх плазмолемі рецепторів, здатних безпосередньо сприймати вплив іонів кальцію.

**Строма.** Кожна з наявних в нормі чотирьох залоз покрита тонкою капсулою з щільної сполучної тканини, від якої відходять перегородки, що розділяють її на часточки. Тонкі прошарки сполучної тканини всередині часточок містять сітку фенестрованих капілярів, а також жирові клітини, число яких істотно зростає з віком (у літніх людей вони нерідко займають 60-70 % обсягу органу).

**Паренхіма** залози представлена епітеліальними тяжами (трабекулами) і скупченнями епітеліальних клітин (паратироцитів), розділеними тонкими прошарками пухкої сполучної тканини з численними капілярами; інколи зустрічаються дрібні фолікули з оксифільним вмістом. Трабекули побудовані із скупчень клітин-паратироцитів. Хоча між паратироцитами добре розвинені міжклітинні щілини, сусідні клітини пов'язані інтердигітаціями і десмосомами.

Паратироцити мають добре розвинуті гранулярну ендоплазматичну сітку, комплекс Гольджі, мітохондрії, у цитоплазмі нагромаджують секреторні гранули.

Залежно від функціонального стану паратироцитів цитоплазма їх може фарбуватися базофільно (так звані **головні паратироцити**) або ацидофільно/оксифільно (**ацидофільні/оксифільні паратироцити**).

**Головні паратироцити** (утворюють основну частину паренхіми органу) - дрібні (7-10 мкм), полігональні клітини зі слабо оксифільною цитоплазмою. У периферичних зонах цитоплазма базофільна, там розсіяні скупчення вільних рибосом (полісом). Також присутні секреторні гранули діаметром 150-200 нм. При посиленні секреторною активності парацитоподібних залоз головні клітини збільшуються обсязі.

**Серед головних паратироцитів розрізняють світлі і темні, які відображають різні функціональні стани.**

- Темні паратироцити - активно функціонуючі клітини, з більш розвиненими грЕПС і комплексом Гольджі.

- Світлі (неактивні) містять більше глікогену, лізосом, ліпідних крапель і секреторних гранул діаметром 150-200 нм.

Співвідношення між темними і світлими клітинами в нормі у людини становить 1: 3-5.

Головні клітини здійснюють біосинтез і виділення паратгормона; регуляція цих процесів здійснюється через їх іоночутливі механізми: вони пригнічуються при підвищенні рівня  $Ca^{2+}$  у крові (з накопиченням в цитоплазмі секреторних гранул) і активуються при його зниженні. Паратгормон збільшує вміст і функціональну активність остеокластів у кістковій тканині і стимулює реабсорбцію кальцію в ниркових каналцях.

**Оксифільні паратироцити** розташовуються поодинокі або групами між головними паратироцитами і є більшими від них, а їх гіперхромні ядра мають менші розміри. Цитоплазма інтенсивно забарвлюється кислими барвниками і відрізняється дуже високим вмістом великих мітохондрій і слабким розвитком інших органел та відсутністю секреторних гранул. У дітей ці клітини поодинокі, з віком їх кількість зростає. Джерела розвитку і функціональна роль оксифільних клітин до кінця не з'ясовані. Їх розглядають як старіючі форми головних клітин. Але гіпотеза про те, що вони є дегенеративно зміненими головними і не володіють специфічною функцією, заперечується рядом авторів. Виділяють також **проміжний тип клітин**. На секреторну активність прищитоподібних залоз не впливають гіпофізарні гормони. Паращитоподібна залоза за принципом зворотного зв'язку швидко реагує на найменші коливання у рівні кальцію в крові. Її діяльність посилюється при гіпокальціємії і послаблюється при гіперкальціємії. Паратироцити мають рецептори, здатні безпосередньо сприймати прямі впливи іонів кальцію на них. У разі зниження або повного виключення функції прищитоподібних залоз (наприклад, якщо помилково видалити їх під час операції на щитоподібній залозі) розвивається тетанія, що характеризується судомою посмугованих м'язів. Коли не вжити невідкладних заходів, цей стан призводить до смерті. **Розвиток.** Формування прищитоподібних залоз починається на п'ятому тижні ембріогенезу з виростів епітелію 3-4 пар глоткових (зябрових) кишень. Поступово ці вирости відокремлюються і кожен з них перетворюється у самостійну прищитоподібну залозу. У новонароджених і дітей молодшого віку паренхіма залози побудована лише з головних клітин, на п'ятому-сьомому році життя з'являються ацидофільні клітини. Після 20-25 років у прищитоподібних залозах спостерігається нагромадження адипоцитів.

### 3. Гормони підшлункової залози

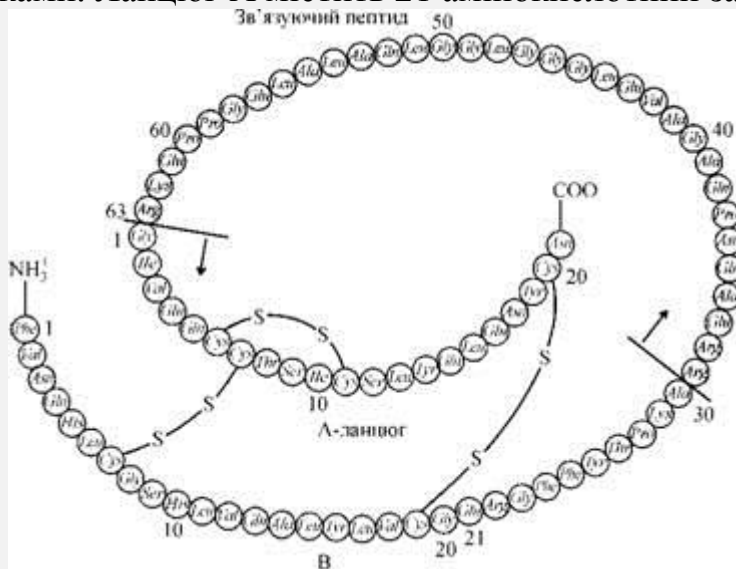
Підшлункова залоза - непарний ендокринний орган, що знаходиться в черевній порожнині, під шлунком. Вона є залозою змішаної секреції. Ацинарна частина залози виконує екзокринну функцію, секретуючи в просвіт дванадцятипалої кишки ферменти й іони, що беруть участь у процесах травлення. Ендокринна частина представлена острівцями Лан-герганса, що складаються з клітин різних типів, які здійснюють синтез і секрецію ряду гормонів. а-Клітини секретують глюкагон, р-клітини (що складають 70% острівцевої тканини) - інсулін, 5-клітини - соматостатин і Б-клітини секретують панкреатичний поліпептид.

#### Інсулін

Назва гормону - від латинського *insula* - острівець. Інсуліну належить особливе місце в історії хімії, біології та медицини. Це перший гормон, для якого була встановлена білкова природа, перший білок, первинна структура якого була розшифрована і який вдалося одержати синтетичним шляхом. Як гормон інсулін був відкритий у 1902 р. Л.В.Соболевим і препаративно

виділений Ф.Бантінгом й І.Бестом у 1921 р. Його амінокислотна послідовність була розшифрована Ф.Сенгером (1955 р.).

Інсулін являє собою простий глобулярний білок з молекулярною масою 5700. Молекула інсуліну містить 51 амінокислотний залишок і побудована із двох поліпептидних ланцюгів, з'єднаних між собою двома дисульфідними містками. Ланцюг А містить 21 амінокислотний залишок, а ланцюг В - 30:



-ланцюг

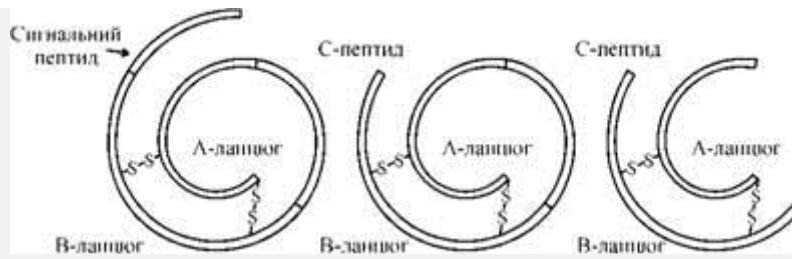
### Структура молекули проінсуліну свині

Існує велика схожість між інсуліном людини, свині й бика. Наприклад, інсуліни людини й свині розрізняються тільки однією амінокислотою в 30-положенні В-ланцюга. Тому свинячий інсулін має меншу антигенну активність і переважно використовується для замісної терапії. З цією метою на сьогодні також використовують інсулін людини, який одержують за допомогою генної інженерії.

### Синтез і секреція інсуліну

Інсулін синтезується у р-клітинах острівцевої частини підшлункової залози у вигляді препроінсуліну, який має на ІЧ-кінці молекули сигнальний пептид - гідрофобну послідовність із 23 амінокислот. Під впливом протеїназ відбувається вилучення цієї послідовності й утворюється проінсулін, до складу якого входять 78-86 амінокислотних залишків (у залежності від виду організму). Перетворення проінсуліну на активний 484

інсулін відбувається в результаті дії трипсиноподібної тіолової протеїнази, яка вирізає сполучний пептид, або С-пептид, який складається (для людини) із 35 амінокислотних залишків. Утворений інсулін накопичується в секреторних гранулах апарату Гольджі і секретується шляхом екзоцитозу. Щодобово підшлункова залоза людини секретує в кров 40-50 ОД інсуліну, що становить 15-20% від його запасу в залозі (рис. 91).



### Препроінсулін Проінсулін Інсулін

Рис 91. Ферментативне перетворення препроінсуліну в проінсулін і далі в інсулін

Головним сигналом для синтезу й секреції інсуліну є підвищення рівня глюкози в крові. Секреція інсуліну у відповідь на підвищення концентрації глюкози (4-6 ммоль/л) має двофазний характер: у перші 2-5 хвилин після стимуляції відзначається різке підвищення секреції гормону, потім швидкість секреції падає й настає друга - повільніша фаза, за якої тривала стимуляція глюкозою сприяє поступовому збільшенню рівня інсуліну в крові. Це відображає наявність у р-клітинах двох пулів інсуліну - легко- та важкомобілізованого. Поряд із глюкозою в стимуляції секреції інсуліну беруть участь і проміжні метаболіти її окислення, що утворюються в р-клітинах. Синтез і секреція інсуліну, крім того, стимулюється амінокислотами (особливо лейцином і аргініном), глюкагоном, соматотропіном. Глюкагон підвищує синтез та секрецію інсуліну тільки в присутності глюкози через цАМф-залежний механізм, у той час як адреналін пригнічує утворення й секрецію гормону навіть у присутності глюкози. Інсулін не має специфічного білка-переносника в плазмі. Частина гормону зв'язується з глобулінами, і тому в крові він знаходиться у двох формах - вільній і зв'язаній. Період його напівжиття складає 3-5 хвилин.

Метаболічні перетворення інсуліну відбуваються в основному в печінці й нирках. Вони здійснюються двома ферментними системами: ін-сулін-специфічною протеїназою й печінковою глутатіон-інсулін-трансгідрогеназою, яка відновлює дисульфідні зв'язки й забезпечує легший протеоліз відокремлених один від одного А- і В-ланцюгів інсуліну.

### Дія інсуліну

Найчутливіші до інсуліну м'язова і сполучна тканини (зокрема жирова тканина) і в меншій мірі - печінка. Нервова тканина нечутлива до інсуліну. Вільний інсулін впливає на метаболізм усіх інсулін

чутливих тканин, а зв'язаний - тільки на жирову тканину. Мембранні рецептори до інсуліну знайдені в багатьох тканинах, але переважна їх кількість знаходиться в клітинах інсулінчутливих тканин.

Усі біологічні ефекти інсуліну можна об'єднати в 4 групи: 1) дуже швидкі (секунди) - гіперполяризація мембран деяких клітин, зміни мембранного транспорту глюкози, амінокислот, іонів; 2) швидкі (хвилини): активація або гальмування багатьох ферментів (шляхом їх хімічної модифікації); 3) повільні (від хвилин до годин): індукція або репресія синтезу ферментів; 4) найповільніші (від годин до доби): реплікація ДНК,

проліферація клітин.

Інсулін впливає на багато процесів у клітинах органів-мішеней (табл. 18), але найважливішу роль він відіграє в регуляції вуглеводного обміну. Вплив гормону на метаболізм вуглеводів виявляється, передусім, у зниженні рівня глюкози в крові. Інсулін - єдиний гормон гіпоглікемічної дії, у той час як адреналін, глюкагон, кортизол є антагоністами інсуліну щодо їх впливу на концентрацію глюкози крові. Цей ефект гормону реалізується як на мембранному рівні, так і шляхом посилення внутрішньоклітинної утилізації глюкози. Взаємодія інсуліну з рецепторами збільшує проникність мембран м'язових і жирових клітин для глюкози, яка потрапляє в клітини шляхом полегшеної дифузії за допомогою білків-переносників. Встановлено, що така активація транспорту в жирових клітинах обумовлена збільшенням кількості білків-переносників для глюкози, які переміщуються в мембрану із внутрішньоклітинного сховища. На відміну від жирової і м'язової тканин, транспорт глюкози через мембрани клітин печінки є рівноважним процесом і не стимулюється під впливом інсуліну. Однак непрямо (збільшуючи швидкість фосфорилування глюкози і знижуючи концентрацію вільної глюкози в клітині) він посилює її транспорт у клітини шляхом простої дифузії за градієнтом концентрації. У результаті відбувається зниження рівня глюкози в крові. Гормон стимулює поглинання клітинами амінокислот,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ , а також збільшує проникність для  $Ca^{2+}$ ; викликає гіперполяризацію мембран, чутливих до інсуліну клітин внаслідок активації  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ -насоса, який підвищує  $Ca^{2+}/K^+$ -градієнт на мембрані, чим полегшує вторинний активний транспорт амінокислот у клітини.

Інсулін підвищує внутрішньоклітинну утилізацію глюкози різними шляхами. У нормі приблизно половина поглиненої глюкози розщеплюється шляхом Ембдена-Мейєргофа (гліколізу) і перетворюється на енергію, друга половина запасастся у вигляді ліпідів або глікогену. Інсулін підсилює інтенсивність гліколізу в печінці та м'язах, підвищуючи активність і кількість молекул його ключових ферментів - глюкокінази (у м'язах гексокінази), фосфофруктокінази й піруваткінази. При цьому в печінці гальмується активність ферменту глюкозо-6-фосфатази, внаслідок чого пригнічується вивільнення глюкози печінкою, оскільки плазматична мембрана є непроникною для глюкозо-6-фосфату.

Таблиця 18

Основні метаболічні ефекти інсуліну

Метаболічний процес	Надлишок інсуліну	Нестача інсуліну
Синтез глікогену	+	-
Ліпогенез	+	-
Синтез білка	+	-
Кетогенез	-	+
Глюконеогенез з амінокислот	-	+



Глікогеноліз	-	+
Ліполіз	-	+

У жировій тканині й печінці інсулін стимулює синтез ліпідів із глюкози шляхом підтримки на необхідному рівні активності ацетил-КоА-карбоксилази, регуляторного ферменту синтезу жирних кислот, а також надходження ацетил-КоА, НАДФН<sub>2</sub> і гліцерину. Усі ці процеси послабляються при інсуліновій недостатності.

Вплив інсуліну на внутрішньоклітинну утилізацію глюкози виявляється стимуляцією іншого анаболічного процесу - синтезу глікогену. Посилення глікогенезу в печінці і м'язах обумовлене зниженням рівня цАМФ унаслідок активації інсуліном фосфодіестерази. Це призводить до підвищення активності фосфатази, яка дефосфорилує глікогенсинте-тазу, переводячи її в активну форму, і фосфорилазу, перетворюючи її в неактивну форму. Таким чином стимулюється синтез глікогену й гальмується його розпад. Описані вище ефекти інсуліну належать до швидких, однак гормон може тривало впливати на рівень глюкози в крові шляхом гальмування глюконеогенезу. Це відбувається за рахунок репресії синтезу ключового ферменту цього процесу - фосфоенолпіруваткарбоксикінази на рівні транскрипції гена.

На метаболізм ліпідів, як і на обмін глікогену, інсулін також чинить анаболічну дію, яка (як зазначалося вище) проявляється в посиленні ліпогенезу в жировій тканині й печінці та в пригніченні ліполізу. Такий ефект гормону є наслідком інактивації ліпази, викликаній зниженням рівня цАМФ. У результаті знижується вміст гліцерину й жирних кислот у крові.

Вплив інсуліну на обмін білків характеризується стимуляцією процесу їх синтезу й уповільненням розпаду білків. Цим забезпечується позитивний азотистий баланс, знижується концентрація амінокислот у крові і зменшується їх виведення із сечею. Відомо, що інсулін впливає на кількість і активність, принаймні, 50 білків у різних тканинах. Індукція синтезу білка обумовлена підвищенням швидкості синтезу мРНК, а також стимуляцією ініціації синтезу поліпептидних ланцюгів. Інсулін стимулює ріст та проліферацію клітин, підвищуючи синтез РНК і ДНК. Крім того, він посилює дію ряду ростових факторів - епідермального, тромбоцитарного, фактора росту фібробластів, соматомедину. Таким чином дію інсуліну на обмін речовин можна в цілому охарактеризувати як анаболічну.

Свій вплив гормон чинить, не проникаючи в клітину: він зв'язується зі специфічними глікопротеїновими рецепторами на поверхні клітин-мішеней. Рецептор інсуліну складається із двох субодиниць (а і Р), зв'язаних між собою дисульфідними містками. а-Субодиниця повністю розташована поза клітиною, а Р-субодиниця являє собою трансмембранний білок, цитоплазматична частина якого має тирозинкіназну активність. Під час взаємодії а-субодиниці з інсуліном кіназна активність Р-субодиниці стимулюється і відбувається її аутофосфорилування. Однак Р-кіназа може фосфорилувати не тільки сама себе, але й інші білки, впливаючи на їх ферментативну активність. Зв'язування інсуліну з рецептором спричиняє

генерацію одного або кількох сигналів у вигляді вторинних посередників, якими можуть виступати іони  $Ca^{2+}$ , циклічні нуклеотиди, продукти метаболізму фосфоінозитолів, тирозинкіназа. Однак питання про природу внутрішньоклітинного посередника інсуліну на сьогодні остаточно не вирішене. У певних випадках гормон знижує внутрішньоклітинний вміст цАМФ, активуючи цАМФ-фосфодіестеразу. В інших випадках дія інсуліну не залежить від цАМФ і полягає в активації інших протеїнкіназ, або до стимуляції фосфатаз. Такі ковалентні модифікації забезпечують майже миттєві зміни активності ферментів.

Повільні ефекти інсуліну пов'язані з його впливом на транскрипцію генів, чим пояснюється його роль у регуляції синтезу специфічних білків, а також з його участю в таких процесах, як ембріогенез, диференціювання, ріст та поділ клітин.

### **Глюкагон. Синтез і секреція**

Глюкагон являє собою одноланцюговий поліпептид (М.м. 3485), що містить 29 амінокислотних залишків. Гормон синтезується в  $\alpha$ -клітинах підшлункової залози у вигляді неактивного попередника препроглюкагона, який після відщеплення кінцевої сигнальної послідовності перетворюється на проглюкагон і потім після дії протеаз - на глюкагон. У плазмі глюкагон знаходиться у вільній формі, тому період його напів-життя становить близько 5 хвилин. Секреція глюкагону стимулюється амінокислотами, гастрином, катехоламінами і пригнічується глюкозою, інсуліном, жирними кислотами і  $Ca^{2+}$ .

### **Дія глюкагону**

Основним органом-мішенню для глюкагону є печінка, однак до гормону чутливими є також жирова тканина і меншою мірою - м'язи.

Ефекти глюкагону протилежні ефектам інсуліну. На відміну від інсуліну, глюкагон стимулює катаболічні процеси в тканинах-мішенях - гліко-геноліз та ліполіз, викликаючи мобілізацію джерел потенційної енергії.

Вплив глюкагону, як і інших поліпептидних гормонів, відбувається через вторинні посередники, головним із яких є цАМФ. Гормон зв'язується зі своїми рецепторами на плазматичній мембрані клітин-мішеней і активує аденілатциклазу. У результаті підвищується вміст внутрішньоклітинного цАМФ, який посилює розпад глікогену, активуючи фосфо-рилазу, і пригнічує його синтез внаслідок гальмування глікогенсинтетази.

Глюкагон активує глікогеноліз тільки в печінці, на відміну від адреналіну, який стимулює цей процес і у м'язах, і в печінці. Підвищення вмісту цАМФ індукує синтез ферментів глюконеогенезу в печінці, посилює перетворення амінокислот у глюкозу. Таким чином, центральний ефект глюкагону - гіперглікемія - забезпечується двома механізмами: швидким (глікогенолізом) і повільним (глюконеогенезом).

Глюкагон чинить потужну ліполітичну дію. Підвищуючи вміст цАМФ у клітинах жирової тканини, він активує ліпазу, збільшуючи рівень жирних кислот і гліцерину в крові. Жирні кислоти, які утворюються,

використовуються як джерело енергії, а також перетворюються на кетонів тіла. У цьому проявляється кетогенна дія гормону.

У печінці глюкагон пригнічує синтез білків і полегшує їх катаболізм. Утворені амінокислоти використовуються в глюконеогенезі й після дезамінування - у синтезі сечовини.

#### Соматостатин

Соматостатин був спочатку виділений із гіпоталамуса як фактор, що гальмує секрецію соматотропіну. Соматостатин - циклічний пептид, що синтезується у вигляді прогормону в 5-клітинах острівців Лангерганса і потім перетворюється на активну молекулу, що містить 14 амінокислотних залишків (М.м. 1640).

Соматостатин, окрім гіпоталамуса й підшлункової залози, був виявлений у слизовій шлунка й кишечника, а також у різних ділянках ЦНС. Гормон пригнічує секрецію інсуліну, глюкагону й панкреатичного поліпептиду. Крім того, він гальмує секрецію гастрину, секретину, паратгормону, кальцитоніну, імуноглобулінів, реніну. Встановлено, що соматостатин пригнічує утворення соляної кислоти в шлунку, секрецію травних ферментів і всмоктування глюкози в кишечнику. Пептид чинить виразний вплив на ЦНС: введення його людині викликає седативний ефект.

Клітинні механізми численних біологічних ефектів соматостатину поки що не виявлені. Однак їхньою загальною рисою є участь у них  $Ca^{2+}$ . Існує припущення, що гальмування звільнення різних гормонів соматостатином пов'язане з його блокуючою дією на вхід  $Ca^{2+}$  у чутливі до гормону клітини.

Соматостатин, який виявляє антигіперглікемічну дію та знижує кетоз (шляхом гальмування секреції глюкагону), може зменшувати потребу в інсуліні в разі діабету.

#### Панкреатичний поліпептид

Панкреатичний поліпептид складається з 36 амінокислотних залишків (М.м. 4200). Він синтезується в Б-клітинах підшлункової залози. Стимулює секрецію поліпептиду збагачена білками їжа, голод, гостра гіпоглікемія. Функцію панкреатичного поліпептиду повністю не встановлено. Відомо, що він збільшує секрецію шлункових та панкреатичних ферментів, впливає на вміст глікогену в печінці, розслаблює жовчний міхур.

#### Порушення гормональної функції підшлункової залози

Інсулінова недостатність спричиняє цукровий діабет - одне з найпоширеніших захворювань. У разі цукрового діабету спостерігаються глибокі порушення обмінних процесів, зумовлені істинною або умовною недостатністю інсуліну. Відповідно до цього розрізняють два типи цукрового діабету: діабет I типу (інсулінзалежний), і діабет II типу (інсуліннезалежний). У разі діабету I типу порушується синтез і секреція інсуліну, тоді як внаслідок захворювання на діабет II типу концентрація інсуліну в сироватці крові залишається на рівні норми, однак існують порушення інших ланок інсулінової регуляції. Цукровий діабет II типу може виникнути через зниження чутливості тканин до інсуліну, зумовлене зменшенням кількості

мембранних інсулінових рецепторів або їх модифікацією. Можливий розвиток цукрового діабету внаслідок зміни співвідношення вільної та зв'язаної форм інсуліну плазми крові в бік зв'язаної форми, коли глюкоза надходить тільки в жирову тканину і перетворюється на жир. Нарешті, ще одна причина може полягати в підвищенні активності інсулінази. В усіх випадках цукрового діабету зміни в метаболізмі характеризуються значною перевагою катаболічних процесів над анаболічними (табл. 18).

У випадку дефіциту інсуліну знижується утилізація глюкози інсулінчутливими тканинами (м'язовою та жировою), замість якої в організмі мобілізуються ліпіди й підвищується окислення жирних кислот. У результаті порушень обміну речовин у тканинах хворих спостерігається гіперглікемія та глюкозурія (якщо концентрація глюкози перевищує нирковий поріг - 9,9 ммоль/л), виникає осмотичний діурез, аміноацидемія та аміноацидурія, підвищений вміст жирних кислот, гліцерину й холестерину в крові, а в складних випадках - кето-немія й кетонурія.

Для лікування хворих на інсулінзалежний діабет використовують різні препарати інсуліну, а при інсуліннезалежному діабеті використовують пероральні цукрознижуючі засоби - похідні сульфонілсечо-вини й бігуаніди.

Надлишок інсуліну може спостерігатися при інсуліномії - пухлині островцевих клітин: це призводить до гіперінсулінізму. При цьому стані виникає гіпоглікемія, зумовлена не тільки збільшенням споживання глюкози тканинами, чутливими до інсуліну, і зменшенням утворення глюкози в печінці, але також зниженням надходження до печінки субстратів для глюконеогенезу. Швидке зниження рівня глюкози в крові призводить до активації симпатичної нервової системи й виділення адреналіну. У людини спостерігається тремтіння, занепокоєння, слабкість і почуття голоду. Якщо гіпоглікемія виявляється тривалою, то зменшення надходження глюкози в мозок призводить до різних неврологічних порушень. За частих і тривалих станів гіпоглікемії можуть спостерігатися виразні порушення психічного або неврологічного характеру. Усунути гіперінсулінізм можна введенням глюкози та гормонів, що викликають гіперглікемію, наприклад, глюкагону або адреналіну.

Практичне застосування інсуліну. Препарати інсуліну використовуються, головним чином, для лікування цукрового діабету. З цією метою використовують препарати інсуліну різної тривалості дії, що залежить від тяжкості та особливостей хвороби. На сьогодні в багатьох країнах випробовують програмовані портативні насоси для інфузії інсуліну. Такий насос споряджено резервуаром із багатодобовим запасом інсуліну, який подається малими порціями відповідно складеної для кожного хворого програми. Такий спосіб, який називається «безперервною підшкірною інфузією інсуліну», є ефективнішим, ніж звичайна інсулінотерапія.