

## ЛЕКЦІЯ № 7

### Тема: Ендокринна регуляція старіючого організму та особливості біоенергетики

План:

1. Ендокринна система при старінні
2. Особливості біоенергетичних процесів

#### 1. Ендокринна система при старінні

**Основні зміни ендокринних функцій у старості полягають у:**

- 1) поступовому зменшенні синтезу, секреції та рівня більшості гормонів у крові;
- 2) підвищення чутливості тканин до ефектів малих доз гормонів;
- 3) зменшення реактивності органів мішеней до ефектів великих доз більшості гормонів;
- 4) зниження ефективності механізмів саморегуляції в ендокринній системі, переважно за рахунок ослаблення зворотних зв'язків у системі регуляції;
- 5) низької ефективності та швидкої виснажування адаптивних реакцій, що забезпечуються ендокринною системою.

**Фізіологічні особливості ендокринної системи в старості зумовлюють ризик розвитку наступних основних порушень в організмі:**

- 1) схильність до розвитку цукрового діабету та дисфункції щитовидної залози;
- 2) поява незвичайної, «ектопічної» продукції гормонів, як правило, пухлинної природи;
- 3) схильність до порушення метаболізму, пов'язана з дефіцитом статевих стероїдів, віковим зменшенням надходження до організму вітаміну Д, порушеннями кишкової абсорбції, змінами характеру харчування;
- 4) гормональний дисбаланс через вікові особливості фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських препаратів.

#### *Нейроендокринні системи*

Вікові зміни в гомеостазі людей похилого віку пов'язують з порушеннями, які протікають у нейрогуморальних механізмах регуляції. Змінюється функціональна активність мозку, до 75 років вага мозку зменшується та становить близько 56%, знижується лабільність багатьох його структур, зменшується кількість нервових волокон, швидкість проведення нервових імпульсів.

Біохімічною основою вікових змін у діяльності мозку є **порушення в обміні медіаторів** – норадреналіну, дофаміну, ацетилхоліну, гамма-аміномасляної кислоти та ін.

Багато авторів пов'язують старіння зі станом **гіпоталамуса**, який по нервових та гормональних шляхах регулює стан внутрішнього середовища (гомеостаз) організму. При старінні «надійність» гіпоталамусу як вищого центру регуляції всіх функцій знижується.

Нейросекреторні елементи переднього гіпоталамуса зазнають у старості дегенеративних змін. У нейросекреторних нейронах зменшується розмір ядра, знижується вміст ДНК, оновлення РНК та білка. У багатьох із них ослаблено виведення нейросекрету.

Велике значення при старінні мають зрушення в системах «гіпоталамус - гіпофіз - статеві залози».

При старінні організму відбувається втрата пульсуючого характеру секреції гормонів аденогіпофіза: **соматотропіну та тиреотропіну**.

У старості зменшується м'язова маса, знижується сила та швидкість м'язових скорочень, має місце заміщення частини м'язової тканини жирової. Причиною цих змін можуть бути

знижені рівні соматотропіну. Помірні фізичні навантаження навіть у людей віком від 80 років благотворно позначаються на масі м'язової тканини та м'язової функції, значно послаблюючи вікове зниження секреції соматотропіну. У той же час важкі разові фізичні навантаження ведуть до підвищення рівня соматотропіну до крові до 18 разів.

**Гормон росту**, основний регулюючий ріст гормон у дитинстві, виявляє у молодому віці ряд метаболічних ефектів - анаболічний, ліполітичний, діабетогенний. Секреція цього гормону має пульсуючий та постійний характер. Починаючи з 30-річного віку, секреція гіпофізарного соматотропіну має тенденцію до зниження. Після 55 років сумарний добовий рівень концентрації гормону в крові на 1/3 нижче, ніж у людей 18-33 років, а нічне пульсування його секреції стає слабкішим і зникає в процесі старіння до 70 років життя. Цей пов'язаний із віком дефіцит соматотропіну обумовлений зниженням секреції гіпоталамічного соматоліберину, гіперсекрецією соматостатину або зниженою чутливістю гіпофіза до соматоліберину.

Вміст у крові та тканинах інсуліно-подібного фактора росту або **соматомедину** (в основному печінкового походження) також знижений у старості. При цьому ступінь зниження рівня гормону корелює з віком: на 11% у 40-50 років, на 20% у 50-60 років, на 22% у 60-70 років, на 55% у 80-90 років і відповідає ступеню жирового переродження скелетні м'язи.

У старості багато тканин, зокрема і м'язова, більше потребують соматотропін не задля зростання, а для стабілізації у них необхідного рівня синтезу білка.

### ***Старіння і статеві гормони***

Концентрація статевих гормонів змінюється по-різному. У чоловіків знижується концентрація **тестостерону** (у чоловіків 20-40 років концентрація тестостерону в крові становить  $6,7 \pm 5-8$  мкг/л; 40-90 років -  $3,5 \pm 2,5$  мкг/л), і зростає вміст естрадіолу та прогестерону. У яєчках старіючого чоловіка зменшується кількість клітин Лейдіга, знижується кровопостачання тестикул, порушується біосинтез стероїдів. З віком змінюється чутливість структур гіпоталамо-гіпофізарної системи, які сприймають ефекти тестостерону за механізмом зворотного зв'язку.

Деяке підвищення в крові літніх чоловіків рівня естрогенів пов'язане зі збільшенням інтенсивності перетворення тестостерону на естрон та естрадіол. Естрогени знижують у них чутливість гонадотрофів аденогіпофіза до дії гонадоліберину, стимулюють утворення в печінці та секрецію в кров тестостеронзв'язуючого глобуліну, зменшуючи концентрацію біологічно активного тестостерону. Зазначені зрушення призводять до фемінізації старіючого організму. Зменшується при старінні та клітинна рецепція андрогенів, що є однією з причин послаблення синтезу андрогензалежних білків. Зниження з віком функцій сім'яників прискорюється під впливом стресу, алкоголізму, куріння тютюну, гострих та хронічних захворювань.

У жінок **падає вміст жіночих статевих гормонів** і натомість підвищення кількості тестостерону. Концентрація гонадотропних гормонів, фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ), з віком збільшується, що є компенсаторним механізмом підтримки функцій статевих залоз.

Перші 3-4 роки після менопаузи яєчники продовжують секретувати деякі кількості естрогенів, у пізніші терміни джерелом естрогенів крові стають жирова та м'язова тканини, де відбувається ароматизація андростендіону, що секретується наднирниками. Знижується з віком та клітинна рецепція естрогенів в органах репродуктивної сфери. Однак, естрогени в старечому організмі відіграють важливу фізіологічну роль - гальмують лізис кісткової тканини та розвиток остеопорозу. Стрес, особливо короткочасний, на відміну від чоловіків, не веде до пригнічення утворення естрогенів, а може навіть підвищувати рівень у крові. Останнім пояснюють більш високу стійкість жінок до дії на організм несприятливих факторів довкілля та більшу тривалість їхнього життя.

### ***Щитовидна залоза***

Рівень тиреоїдної активності з віком знижується, що зумовлено як зменшенням

продукції тиреотропіну, і віковими змінами у самій залозі. Тиреотропна активність гіпофіза у людини максимальна у віці 20-30 років, а до 60-80 років життя вона знижується майже вдвічі. Чутливість щитовидної залози до малих доз тиреотропіну підвищена, що дозволяє підтримувати на старості певний рівень її активності, проте великі дози гормону активують щитовидну залозу слабше, ніж у молодому віці. У крові старої людини відбувається перерозподіл форм активності гормонів щитовидної залози – знижується кількість зв'язаних форм, а вільні форми гормону практично не змінюються, що також сприяє підтримці необхідного організму рівня тиреоїдних ефектів. У тканинах-мішенях зростає чутливість до малих доз тиреоїдних гормонів, але знижується їхня реактивність до великих доз, що взагалі типово для старечого віку. Загальна зміна тиреоїдної активності у старості, очевидно, відповідальна за ослаблення синтезу білка, порушення жирового обміну, розвиток атеросклерозу, зміна вегетативної нервової регуляції внутрішніх органів. Тому провідним механізмом старіння одночасно вважалася гіпофункція щитовидної залози.

### ***Цукор-регулюючі гормони***

Підтримання нормального рівня глікемії в старості порушено: рівень глюкози в крові натщесерце при старінні поступово зростає, тести виявлення толерантності до глюкози показують, що після перорального прийому цукру рівень глюкози виявляється вищим і довше тримається підвищеним у людей похилого віку в порівнянні з молодими людьми. Прогресивне зниження толерантності до глюкози при старінні пов'язане зі збільшенням резистентності клітин до інсуліну та зниженням кількості інсулінових рецепторів та її мембранних переносників. Отже, на старості формується прихована інсулінова недостатність. При старінні наростає в крові та вміст речовин, які інгібують активність інсуліну. У той же час у печінці компенсаторно знижується активність інсуліназ, що дозволяє підтримувати рівень інсуліну в крові. У процесі старіння знижується надійність функціонування системи інсулінової регуляції, що створює передумови для розвитку порушень толерантності до глюкози та виникнення цукрового діабету.

Також слабшають функції бета-клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін.

### ***Кальційрегулюючі гормони.***

Зниження при старінні організму кісткової маси внаслідок зменшення вмісту в кістках кальцію є закономірним явищем. Фактори, що детермінують пік кісткової маси поділяються на генетичні та негенетичні (харчування, паління, гіподинамія та фізичні навантаження, гіпогонадізм та ін.).

Факторами, що зменшують кісткову масу у людей похилого віку, є вікові зміни рівня кальційрегулюючих та статевих гормонів, менопауза та супроводжуваний її дефіцит естрогенів, спосіб життя (особливості харчування, що ведуть до дефіциту вітаміну Д і кальцію, вживання алкоголю, тютюнопаління, гіподинамія, лікарські речовини, баланс кальцію, наприклад, кофеїн).

Приблизно 60% осіб старечого віку характеризуються відносним **дефіцитом споживання вітаміну Д**. У більшості з них відзначені ознаки ослаблення мінералізації кісток і підвищений метаболічний обіг кальцію в кістковій тканині, що обумовлено деяким гіперпаратиреоїдизмом в умовах дефіциту вітаміну Д. Дефіцит останнього грає патогенетичну роль походження сенільного остеопорозу, що диктує необхідність штучного підтримання рівня холекальциферолу у крові у людей похилого віку. У старості зростає і частота гіперпаратиреоїдизму, становлячи 1-2 випадки на 90 людей похилого віку, що є у них одним з основних факторів ризику переломів кісток. Сенільний остеопороз розвивається значно швидше під впливом хронічного вживання алкоголю, куріння тютюну, прийому надлишку кофеїну, гіпокінезії. Чим більше порушується здоровий спосіб життя, тим частіше і виразніше проявляється сенільний остеопороз. Постменопаузальний остеопороз та переломи стегна виникають після 60 років у 1,5-2 рази частіше у жінок, які випивають більше 2-х склянок кави

на день.

Постменопаузальний остеопороз, як правило, веде до звільнення в кров свинцю, що міститься в кістковій тканині, що може зумовити прояви його токсичного ефекту в тканинах, що прискорює процес старіння.

У людей похилого віку **досить довго зберігається стабільність кіркового шару надниркових залоз**, які виробляють кортикоїди, що беруть участь у глюконеогенезі. тобто у синтезі глюкози з речовин неуглеводної природи.

Атрофічні процеси переважно органів ендокринної системи здійснюються повільно.

**Винятки:** глибока інволюція виличкової залози, помітне зниження ваги та функції щитовидної залози, що супроводжується зменшенням продукції тироксину до 25-40% після 60 років, а у чоловіків віком від 60 років спостерігаються зміни передміхурової залози.

Комплекс гормональних розладів лежить в основі метаболічних зрушень, порушення енергозабезпечення, зниження працездатності та розвитку хвороб у людей похилого віку.

## 2. Особливості біоенергетичних процесів

Істотні зміни в клітинній біоенергетиці відбуваються на етапі утворення, передачі та використання енергії у клітині.

У багатьох клітинах знижується споживання кисню, зменшується активність ферментів дихального ланцюга та вміст макроергів (АТФ, КФ та ін.). З віком погіршується синтез білків мітохондрій, що спричиняє порушення всієї енергетики клітини. Погіршується основний обмін. Для дорослої людини величина основного обміну становить 24 ккал на 1 кг ваги на добу, а 75-річного ця величина знижується до 84%. Якщо у дітей більша частина енергії витрачається на зростання і збільшення маси тіла, то у людей похилого віку через зниження інтенсивності анаболічних процесів і метаболізму в цілому основний обмін істотно погіршується. Вже в стані спокою у людей похилого віку використовується майже весь резервний енергетичний фонд організму.

Генерація енергії - синтез АТФ відбуваються в ході двох основних процесів - тканинного дихання, що протікає в мітохондріях, і гліколізу, що протікає в цитоплазмі. На кристалах мітохондрій розташовані дихальні ферменти, які переносять електрони з субстратів на кисень з утворенням води та енергії (частково у вигляді АТФ).

При старінні відбувається **зменшення кількості мітохондрій** у клітинах, з'являються пошкоджені мітохондрії, **знижується інтенсивність окисного фосфорилювання**, що призводить до зменшення утворення енергії. Поруч із цим виникають процеси, пов'язані з виникненням компенсації, які можуть забезпечити клітини енергією повною мірою. До них відносять **поява гігантських мітохондрій, активізація гліколізу**, утворення, наприклад, у серці більшої кількості АТФ на один моль кисню, що споживається.

**Можливості аеробного енергозабезпечення** за рахунок тканинного дихання у людей похилого віку обмежені в силу таких основних причин:

- зниження рівня можливостей кардіореспіраторної системи;
- зниження кисневої ємності крові (величина МПК у 50 років становить 70% від середньовікової величини МПК, а до 70 років – падає до 55%);
- зниження енергетичних запасів організму (жирових, глікогенних);
- зниження кількості та активності ферментів, що беруть участь у аеробному енергозабезпеченні;
- зниження вмісту гемоглобіну в еритроцитах крові та міоглобіну в саркоплазмі м'язових клітин;
- зміна у стані мітохондріального апарату (зменшення кількості та розміру мітохондрій тощо).

У старості у багатьох клітинах відносно більшого значення набуває гліколіз. При інтенсивних навантаженнях серцево-судинна та дихальна системи не можуть забезпечити м'язи киснем, що призводить до кисневого голодування організму. Значне збільшення лактату (молочної кислоти) у крові після виконання стандартних навантажень вказує на зниження можливостей тканинного дихання та включення гліколізу до енергозабезпечення. Посилення у серцевому м'язі гліколізу – резервного енергетичного фонду – сприяє збереженню роботи серця. Однак утворення лактату в серцевому м'язі може призвести до порушення ритму серця та його пошкодження. Незначне збільшення лактату порівняно з показниками молодих людей після виконання максимальних навантажень анаеробного характеру свідчить про низький рівень можливостей гліколізу.

Усунення надлишку лактату вимагає у людей похилого віку зазвичай кілька годин. У дослідах на тваринах встановлено різке зниження (при старінні) запасів глікогену в організмі, підвищення рівня неорганічного фосфату, який прискорює розпад глікогену та уповільнює його синтез. Експериментально доведено, що кількість креатинфосфату, наприклад, у серцевому м'язі старих тварин падає на 40-50%. Отже, суттєві недоліки анаеробних (алактатного та лактатного) механізмів енергозабезпечення можна пояснити такими причинами:

- зниженням енергетичних резервів (низький рівень запасів глікогену та креатинфосфату);
- зниженням мобілізаційних можливостей (низькі концентрації ферменту креатинкінази, ферментів гліколізу та порушення регуляторних механізмів);
- зниженням стійкості організму до метаболітів (лактату, пірувату та ін.).

«Відмова» при виконанні навантажень максимальної та субмаксимальної потужності у людей похилого віку настає значно раніше, що є сигналом зниження потужності та ефективності анаеробного енергозабезпечення. У м'язових клітинах знижується активність міозинової АТФ-ази – ферменту, що каталізує гідроліз АТФ.

При старінні знижується ефективність аеробного шляху ресинтезу АТФ внаслідок порушення механізмів сполучення дихання та фосфорилювання, внаслідок чого більша частина енергії переходить у теплову, що знижує коефіцієнт корисної дії цього способу утворення АТФ.