

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

## **БІОХІМІЯ ГОРМОНІВ**

### **ПОСІБНИК**

*для самостійної аудиторної та позааудиторної підготовки до  
практичних занять і ліцензійного іспиту «Крок-Б»*

студента \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ групи IV курсу II медичних факультетів  
спеціальності: **224 «Технології медичної діагностики та лікування»**

Запоріжжя  
2022

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від 2022 р.)*

**Укладачі:**

*С. В. Павлов - д-р біол. наук, професор;  
С. А. Біленький - канд. мед. наук, доцент;  
Н. В. Бухтіярова - канд. мед. наук, доцент;  
Л. В. Баранова - канд. фарм. наук, ст. викладач;  
К. В. Левченко – канд. мед. наук, асистент;  
Ю. В. Никітченко – асистент;  
К. А. Бурлака – асистент;  
Д. В. Робота – асистент;  
О. О. Марічева – асистент.*

**Рецензенти:**

*О.В. Возний – д.мед.наук, завідувач кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології ЗДМУ;*

*Б. С. Бурлака - канд. фарм. наук, доцент кафедри технології ліків ЗДМУ;*

*За загальною редакцією зав. кафедрою клінічної лабораторної діагностики професора,  
доктора біол. наук Павлова С.В.*

**Біохімія гормонів:** посібник для самостійної аудиторної та позааудиторної підготовки до практичних занять і ліцензійного іспиту «Крок-Б» студентів 4 курсу II медичного факультету спеціальності 224 «Технології медичної діагностики та лікування» / уклад. : С.В. Павлов, С.А. Біленький [та ін.]; за заг. ред. Павлова С.В. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. – 94 с.

Запропонований посібник є необхідним навчальним посібником для вивчення клінічної біохімії студентами четвертого курсу II медичного факультету спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування».

В посібнику міститься вся необхідна інформація щодо індивідуальної самостійної роботи студентів, а також питання для підготовки до складання підсумкового контролю засвоєння матеріалу навчальної дисципліни «Клінічна біохімія». Все вище зазначене допоможе студентам при підготовці до практичних занять, здачі підсумкового контролю засвоєння матеріалу та ліцензійного іспиту «КРОК-Б».

## ЗМІСТ:

<b>Біохімія гормонів. Кислотно-основна рівновага, мінеральний обмін. Функціональна біохімія тканин.</b>		
<b><i>Розділ 1. Біохімія гормонів</i></b>		
1	Класифікація та властивості гормонів. Механізми дії гормонів білково-пептидної природи та біогенних амінів	4
2	Лабораторна діагностика та роль білково-пептидних гормонів та біогенних амінів	21
3	Механізм дії та вплив на обмін речовин стероїдних та тиреоїдних гормонів	37
4	Механізм дії та вплив на обмін речовин ейкозаноїдів та інших тканинних гормонів	53
5	Матеріали для самоконтролю	68
6	Література	94

## ТЕМА № 1

**ТЕМА:** Класифікація й властивості гормонів. Механізми дії гормонів білково-пептидної природи та біогенних амінів.

### **АКТУАЛЬНІСТЬ:**

Гормони – біологічно активні речовини, які виділяються в кров ендокринними залозами і гуморальним шляхом (через кров, лімфу, слину, спинномозкову рідину), регулюють усі види обміну речовин і фізіологічні процеси. Гормони є універсальними регуляторами життєдіяльності організму. Вони відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу, впливають на функціональні процеси життя (ріст, метаболізм, розвиток, імунний захист, розмноження, поведінку і адаптацію організму до умов існування).

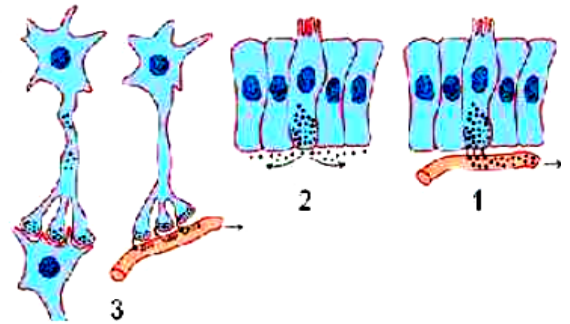
### **МЕТА ЗАНЯТТЯ:**

Вивчити теоретичний матеріал з класифікації, біохімічних властивостей та механізму дії гормонів білково-пептидної природи та біогенних амінів. Вміти проводити якісне визначення інсуліну.

### **ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ**

**Гормони** (від грец. **ορμόνη** – надаю руху, спонукаю) – це біологічно активні речовини, які синтезуються спеціалізованими клітинами, не використовуються організмом в якості енергетичного чи пластичного матеріалу, а в дуже малих концентраціях впливають на функції всіх органів і тканин і мають специфічну дію: кожен гормон діє на конкретні фізіологічні системи, органи чи тканини, тобто на ті структури, що містять специфічні рецептори до нього; багато гормонів діють дистанційно – через внутрішнє середовище на органи, які, як правило, розташовані далеко від місця їх утворення. Головні різновиди дії гормонів та їх характеристика представлені на малюнку:

- 1) **гемокринна (гормональна)** – дія на значній відстані від місця утворення;
- 2) **ізокринна (місцева)** – хімічна речовина, синтезована в одній клітині впливає на клітину, розташовану в тісному контакті з першою, і вивільнення цієї речовини здійснюється в міжклітинну рідину і кров;
- 2.1) **паракринна** — гормон, що утворюється в одній клітині, поступає в міжклітинну рідину і впливає на клітини, розташовані близько біля першої клітини;
- 2.2) **юстакринна** – гормон не потрапляє в міжклітинну рідину, а сигнал передається через плазматичну мембрану поряд розташованої іншої клітини;
- 2.3) **аутокринна** – гормон впливає на ту ж клітину, з якої вивільнився, змінюючи її функціональну активність;
- 2.4) **солинокринна** – гормон з одної клітини поступає в просвіт протоки і досягає таким чином іншої клітини, здійснюючи на неї специфічний вплив (наприклад, деякі шлунково-кишкові гормони).
- 3) **нейрокринна, або нейроендокринна (синаптична і несинаптична)** – гормон, вивільнюється з нервових закінчень, виконує функцію нейротрансмітера або нейромоделюатора;



1) системні гормони  
2) місцеві гормони на периферії  
3) нейротрансмітери або нейромоделюатори та гіпоталамічні нейрогормони

4) **інтракринна** – гормон синтезується і діє внутрішньоклітинно в одній і тій же клітині;

Більшість гормонів синтезується ендокринними залозами – анатомічними утвореннями, які, на відміну від залоз зовнішньої секреції, позбавлені вивідних проток та виділяють свої секрети у кров, лімфу, тканинну рідину.

**Ендокринна система** – це сукупність ендокринних залоз (залоз внутрішньої секреції), ендокринних тканин органів та ендокринних клітин, дифузно розсіяних в органах, що секретують в кров і лімфу гормони та разом з нервовою системою регулюють і координують важливі функції організму людини: репродукцію, обмін речовин, ріст, процеси адаптації.

В ендокринній системі розрізняють центральний і периферичний відділи, які, взаємодіючи між собою, утворюють єдину систему. Органи центрального відділу (центральні ендокринні залози) тісно пов'язані з органами ЦНС і координують діяльність всіх інших ланок ендокринної системи. До центральних органів ендокринної системи належать такі ендокринні залози: гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз.

Органи периферичного відділу (периферичні ендокринні залози) чинять багатоплановий вплив на організм, посилюють або послаблюють обмінні процеси. До периферичних органів ендокринної системи належать: щитоподібна залоза, паращитоподібні залози, надниркова залоза. Розрізняють також органи,

які поєднують виконання ендокринної функції з екзокринною: сім'яники, яєчники, підшлункова залоза, плацента.

**Дисоційована ендокринна система** складається з ізольованих ендокриноцитів, розсіяних в більшості органів і систем організму. Значна їх кількість міститься в слизових оболонках різних органів і пов'язаних з ними залозах. Вони особливо численні в травному тракті (гастроентеропанкреатична система). Розрізняють два види клітинних елементів дисоційованої ендокринної системи: клітини нейронального походження, що розвиваються з нейробластів нервового гребеня та клітини, які не мають нейронального походження.

Ендокриноцити першої групи об'єднують в APUD-систему (анг. Amine Precursors Uptake and Decarboxylation). Утворення нейроамінів в цих клітинах поєднується із синтезом біологічно активних регуляторних пептидів. За морфологічними, біохімічними та функціональними ознаками виділено понад 20 видів клітин APUD-системи, що позначаються літерами латинського алфавіту А, В, С, D та ін. Прийнято виділяти в спеціальну групу ендокринні клітини гастроентеропанкреатичної системи. До гормонів гастроентеропанкреатичної системи належать *гастрин*, що підвищує шлункову секрецію, сповільнює евакуацію шлунка; *секретин* (посилює секрецію панкреатичного соку і жовчі); *холецистокінін* (посилює секрецію панкреатичного соку і жовчі); *мотилін* (посилює моторику шлунка); *вазоінтестинальний пептид* (підвищує кровообіг у травному тракті). До клітин, які не мають нейронального походження, належать, зокрема, ендокриноцити яєчка, фолікулярні клітини, лютеоцити яєчників тощо.

Сам термін "гормон" належить Е. Стерлінгу і У. Бейлісу, які в 1905 році застосували його для біологічно активної речовини підшлункової залози – секретину. У хребетних тварин гормони синтезуються переважно ендокринними залозами.

**Властивості.** Встановлено, що гормони синтезуються не лише ендокринними залозами, а багатьма тканинами та органами – шлунком, серцем, нирками, плацентою та ін. Для них є спільними такі властивості, як:

- *висока біологічна активність* – обумовлюють значний ефект в дуже низьких концентраціях: більшість гормонів здатні в кількості  $10^{-6}$  –  $10^{-3}$  мг викликати зміни обміну речовин);

- *специфічність дії* – здатні взаємодіяти з певними клітинами-мішенями завдяки наявності у них молекул-рецепторів; усередині клітини гормональну дію продовжують не самі гормони, а молекули-посередники речовини *циклічного АМФ* (ц-АМФ).

- *відсутність видової специфічності* – у переважній більшості, крім гормону росту, серед них немає таких, які були б властиві лише даному виду організмів, наприклад, гормони щитоподібної залози ссавців є і в найдавніших організмів на Землі – ціанобактерій;

- *дистантність дії* – переносяться від місця синтезу до клітин-мішеней, де взаємодіють з певним рецептором на мембранах клітин (білково-пептидні гормони) або проникають всередину клітини і далі в ядро (стероїдні гормони);

- *короткочасність дії* – в процесі дії швидко розпадаються в печінці, нирках, травній системі тощо або виводяться з організму;

- *різноманітність механізмів дії* – свою дію на обмін речовин проявляють різними шляхами, найбільш типові з яких:

- а) підвищують проникність мембран;

- б) регулюють активність ферментів як ефектори та інгібітори;

- в) діють на генетичний апарат клітини і регулюють процеси транскрипції.

**Різноманітність.** Відомо понад 50 гормонів, а також багато гормоноподібних сполук, які можна класифікувати за різними параметрами. Існують морфологічна, хімічна, фізіологічна та інші класифікації гормонів.

Так за морфологічною класифікацією гормони розділяють залежно від місця їх синтезу, наприклад, гормони гіпофіза, щитовидної залози, підшлункової залози, надниркових залоз, статевих залоз тощо.

За хімічною природою гормони поділяють на три групи:

- 1) гормони білково-пептидної природи:

- складні білки (фолікулостимулюючі, лютеїнізуючий, тиреотропний)
- прості білки (пролактин, гормон росту, АКТГ, глюкагон, інсулін і ін.)
- пептиди (тироліберін, вазопресин, окситоцин)

Більшість білково-пептидних гормонів, на відміну від інших, мають видову специфічність.

2) гормони – похідні амінокислот (гормони епіфізу, мозкової частини наднирників, щитоподібної залози, біогенні аміни)

3) гормони стероїдної природи (гормони кіркової частини наднирників, статевих залоз)

4) гормоноїди – похідні полієнових вищих жирних кислот (ейкозаноїди)

За характером дії розрізняють *пускові* (тропні гормони) та *виконавчі* (гормони периферичних залоз).

#### Класифікація гормонів за біологічними функціями

Гормони	Регульовані процеси
Інсулін, глюкагон, адреналін, кортизон, тироксин, соматотропін	Обмін вуглеводів, ліпідів, амінокислот
Альдостерон, антидіуретичний гормон	Водно-сольовий обмін
Паратгормон, кальцитонін, кальцитріол	Обмін кальцію та фосфатів
Естрадіол, тестостерон, прогестерон, гонадотропні гормони	Репродуктивна функція
Тропні гормони гіпофізу, ліберини та статини гіпоталамуса	Синтез і секреція гормонів ендокринних залоз
Соматотропний гормон. Ейкозаноїди, гістамін, секретин, гастрин, вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП), цитокіни	Зміна метаболізму в клітинах, які синтезують гормони

Окрім цього, виділяють *ендокринні* (наприклад, соматотропін), *тканинні* (напр., гістамін, серотонін) та *нейрогормони* (напр., вазопресин, окситоцин).



**Нейрогормони** – фізіологічно активні речовини, що виробляються особливими нейронами – нейросекреторними клітинами. Як і медіатори, нейрогормони секретуються нервовими закінченнями, але, на відміну від перших, виділяються в кров або тканинну рідину, що властиво гормонам. Нейрогормони виявлені як у хребетних (*вазопресин, окситоцин*), так і в багатьох безхребетних – молюсків, черв'яків, членистоногих тощо. За хімічною природою більшість нейрогормонів – *пептиди*. Біосинтез пептидних нейрогормонів відбувається в ендоплазматичній сітці тіла нейрона, а упаковка їх в гранули – в комплексі Гольджі, звідки вони по аксону транспортуються до нервових закінчень. У головному мозку ссавців джерелом нейрогормонів є нейросекреторні клітини *гіпоталамуса*. Нейрогормони регулюють діяльність клітин деяких ендокринних залоз, а також впливають на клітини інших органів.

**Значення.** В організмі немає жодної фізіологічної функції, яка не перебувала б у сфері гормональної дії. Гормони забезпечують гуморальну регуляцію, здійснюючи вплив на:

обмін речовин та енергії (тиреоїдині та стероїдні гормони); процеси росту і розвитку органів (соматотропні, інсулін); статеве дозрівання (андрогени і естрогени); фізичний і психічний розвиток (трийодтиронін, ендорфіни); реакцію організму на стрес в комплексі з нервовою системою (адреналін, кортизол).

В керуванні метаболізмом гормони беруть участь у такий спосіб. Потік інформації про стан внутрішнього середовища організму і про зміни, пов'язані з зовнішніми впливами, надходить у нервову систему, там переробляється і формується відповідний сигнал. Він надходить до органів-ефекторів у вигляді нервових імпульсів і опосередковано через ендокринну систему.

Пунктом, де зливаються потоки нервової й ендокринної інформації, є гіпоталамус: сюди надходять нервові імпульси з різних відділів головного мозку. Вони визначають продукцію й секрецію гіпоталамічних гормонів, які, в свою чергу, через гіпофіз впливають на продукцію гормонів периферичними ендокринними залозами. Гормони периферичних залоз контролюють секрецію гіпоталамічних. Вміст гормону в кровотоці підтримується за принципом само-

регуляції. Високий рівень гормону виключає або послаблює по механізму зворотного зв'язку його утворення, низький рівень підсилює продукцію.

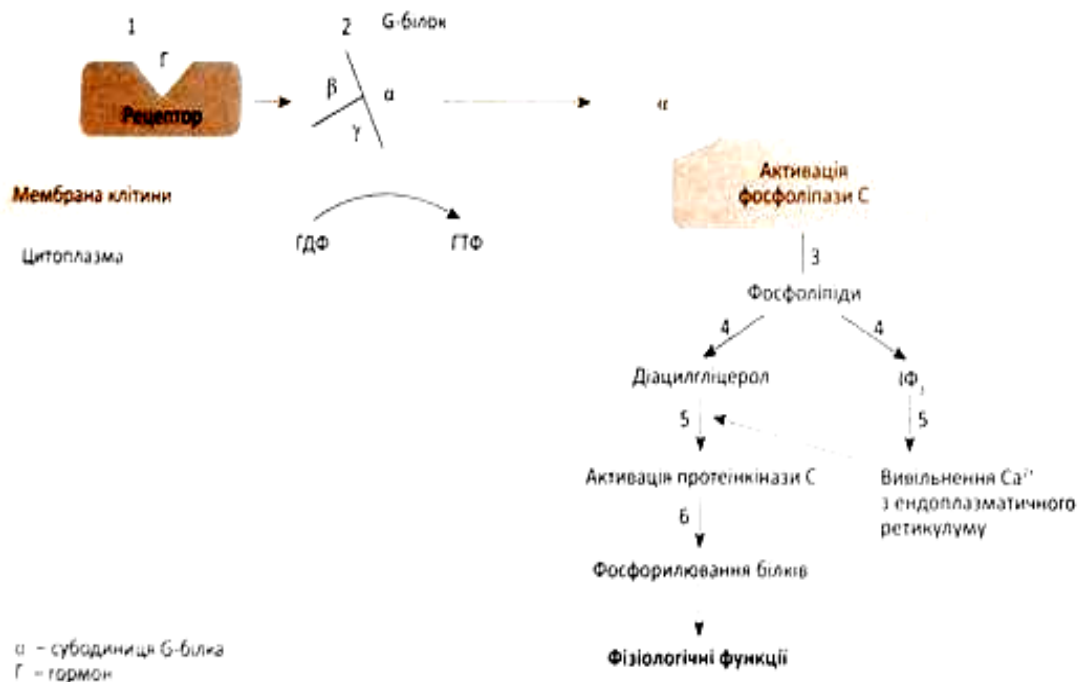
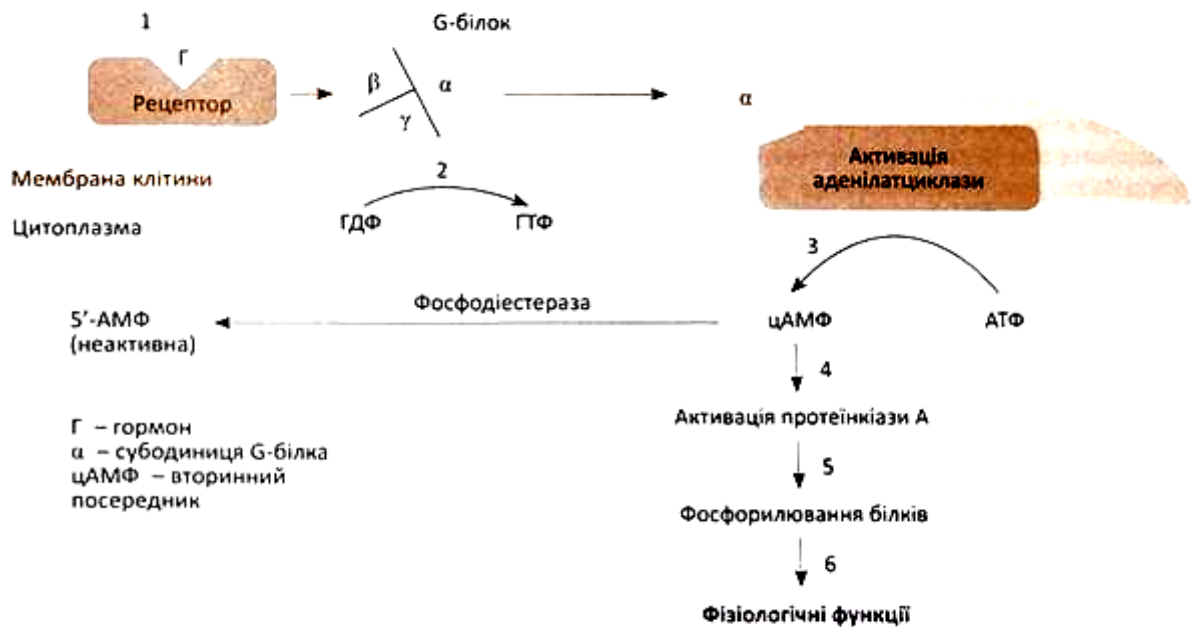
**Механізми дії гормонів.** Гормони діють на тканини вибірково, що обумовлено неоднаковою чутливістю тканин до них. Органи і клітини, найбільш чутливі до впливу певного гормону, прийнято називати мішенню гормону (орган-мішень або клітина-мішень). Специфічність гормонів стосовно клітин-мішеней обумовлена наявністю в клітин специфічних рецепторів, які входять до складу плазматичних мембран. Рецептори є глікопротеїнами, їхня специфічність обумовлена вуглеводним компонентом білка, а також вуглеводними компонентами гангліозидів ліпідного бішару мембран.

Для деяких гормонів описані специфічні ділянки зв'язування в ядрі клітин.

Залежно від того, де в клітині відбувається передача інформації, можна виділити такі варіанти дії гормонів:

**1. Мембранний тип дії** реалізується в місці зв'язування гормону з плазматичною мембраною, полягає у вибірковій зміні її проникливості. По механізму дії гормон в цьому випадку виступає як аллостеричний ефектор транспортних систем мембрани. Так, наприклад, під дією інсуліну забезпечується трансмембранний перенос глюкози, амінокислот і деяких іонів. Звичайно мембранний тип дії зв'язаний з мембранно-внутрішньоклітинним.

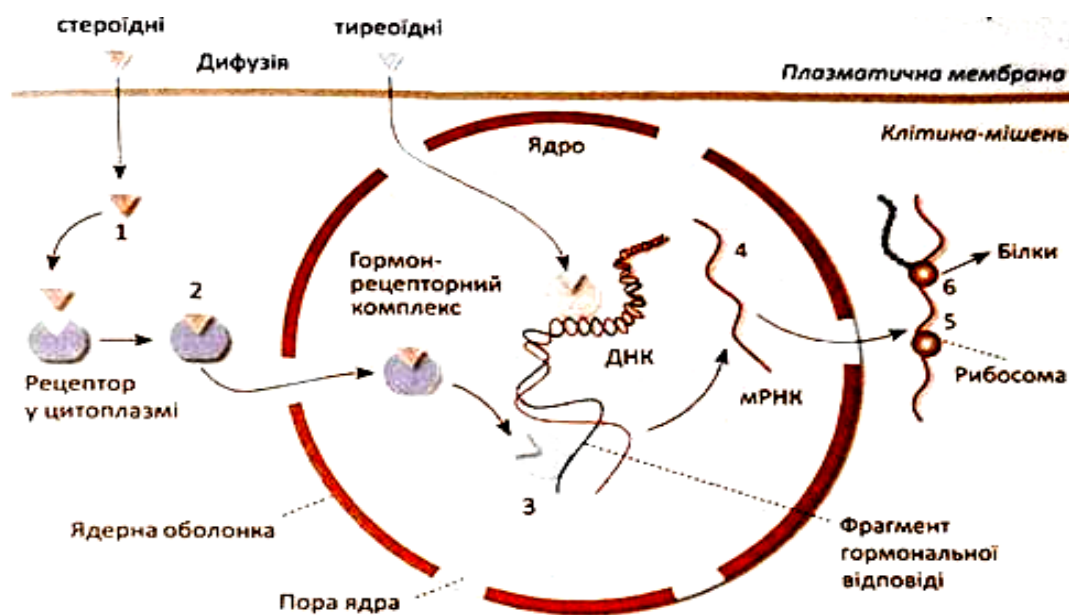
**2. Мембранно-внутрішньоклітинна дія** гормонів характеризується тим, що гормон, не проникаючи в клітину, впливає на обмін в ній через посередник, що є «представником» гормону в клітині – вторинним посередником (первинний посередник – сам гормон). Описано декілька груп вторинних посередників (месенджерів) – циклічні нуклеотиди (ц-АМФ, ц-ГМФ), іони кальцію, ДАГ, інозитолтрифосфат і 2,5-олігоаденіловий нуклеотид (механізми реалізації дії гормонів за допомогою внутрішньоклітинних посередників представлені на схемах нижче).



Безпосередньою мішенню дії вторинних посередників служать ферменти протеїнкіази, які шляхом фосфорилування активують чи інгібують специфічні клітинні білки. Всі складові компоненти складають систему (каскад) і забезпечують ефективну передачу і підсилення відповідного гормонального сигналу.

**3. Цитозольний механізм дії.** Гормони з ліпофільними властивостями (стероїди) здатні проникати через мембрану в клітину й вступати в контакт із

рецепторами, що перебувають в цитозолі. У вигляді комплексу гормон-рецептор вони переміщуються в ядро клітини, де вибірково впливають на активність генів, змінюючи доступність для транскрипції певних участків ДНК (генів). Отже, гормони впливають на синтез м-РНК і швидкість синтезу специфічних білків-ферментів. Це, природно, спричиняє зміну швидкості й спрямованості метаболічних процесів у клітині.



**4. Змішаний тип** передачі інформації властивий йодтиронінам, які займають проміжне положення між водорозчинними й ліпофільними (стероїдними) гормонами, інсуліну та деяким іншим. Ця група гормонів реалізує свій ефект по мембрано-внутрішньоклітинному, і цитозольному механізмам.

Модуляція дії гормонів може забезпечуватися як ендогенними, так і екзогенними факторами. До ендогенних модуляторів гормонального ефекту відносять простагландини, які регулюють обмін речовин на клітинному рівні.

З екзогенних модуляторів гормонального ефекту в експериментальній і практичній медицині використовують сполуки, що змінюють активність фосфодіестераз, швидкість руйнування циклічних нуклеотидів.

### Механізм дії адреналіну

Реалізація дії адреналіну відбувається через наступні типи мембранних адренорецепторів:

### 1) $\alpha_1$ -адренорецептори

- розташовані на мембрані клітин гладких м'язів, за винятком бронхіальних;
- активація їх призводить до збудження клітини;
- однаково чутливі до норадреналіну та адреналіну, але при високій їх концентрації ;
- блокуються фентоламіном, празозіном;

**механізм дії:** при взаємодії норадреналіну з рецептором утворюється внутрішньоклітинний посередник – інозитолтрифосфат, завдяки чому збільшується вхід іонів  $Ca^{2+}$  в клітину і відбувається скорочення гладких м'язів;

### 2) $\alpha_2$ -адренорецептори

- розташовані на мембрані клітин гладких м'язів, в пресинаптичних нервових терміналях, на мембрані тромбоцитів, тучних клітин, жирових клітин;
- медіатор часто викликає пригнічення функції клітин;
- блокуються йохімбіном
- механізм дії: пригнічується активація аденілатциклази та утворення внутрішньоклітинного посередника - цАМФ.

### 3) $\beta_1$ -адренорецептори

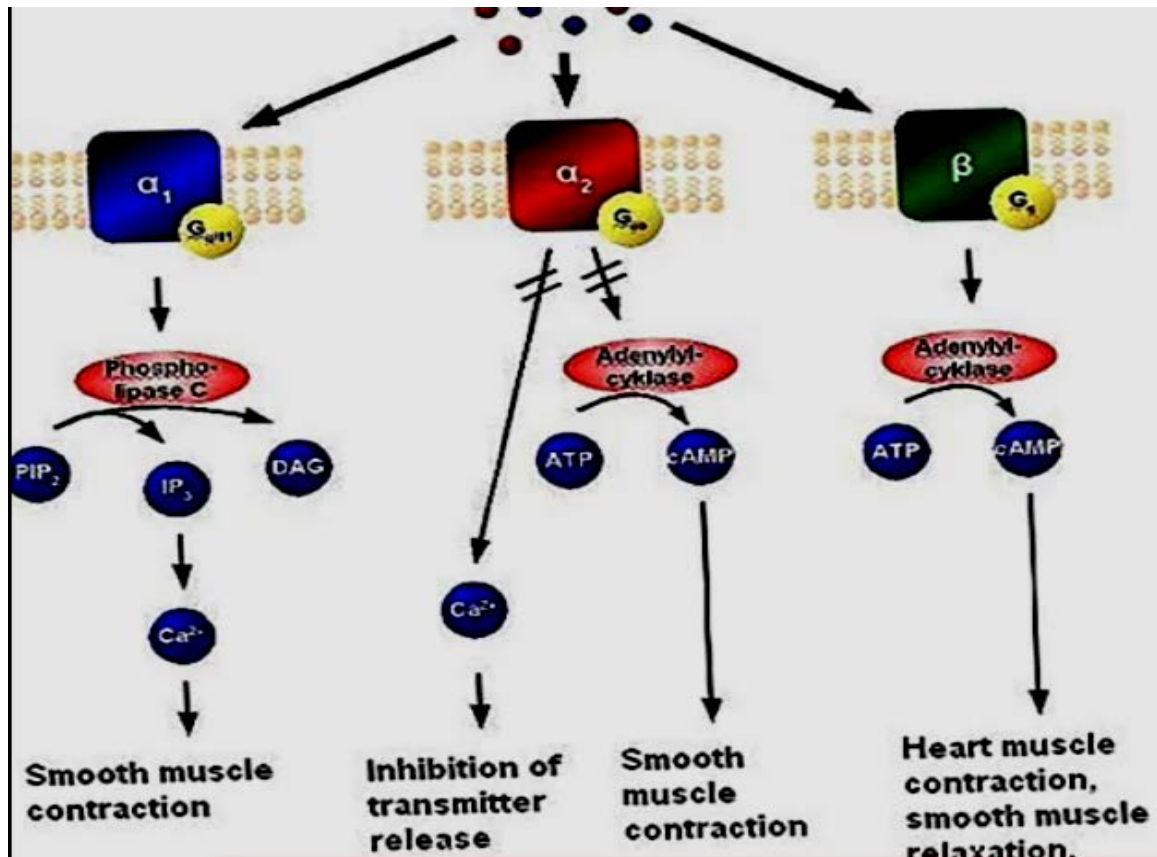
- розташовані в кардіоміоцитах;
- активація їх призводить до стимуляції функції;
- чутливість до адреналіну і норадреналіну більша, ніж у альфа-адренорецепторів;
- блокуються пропранололом (обзіданом);
- **механізм дії:** активація аденілатциклази та утворення внутрішньоклітинного посередника -цАМФ.

### 4) $\beta_2$ -адренорецептори

- розташовані на мембранах гладких м'язів судин, бронхіол, травного каналу;
- активація їх призводить до розслаблення гладких м'язів;
- більш чутливі до адреналіну, ніж норадреналіну;

- більш чутливі до адреналіну, ніж альфа-адренорецептори;
- блокуються пропранололом (обзіданом)
- механізм дії - такий самий, як і для  $\beta_1$ -адренорецепторів.

Приклади адренорецепторів та відповідних систем внутрішньоклітинних посередників наведені на рисунку:



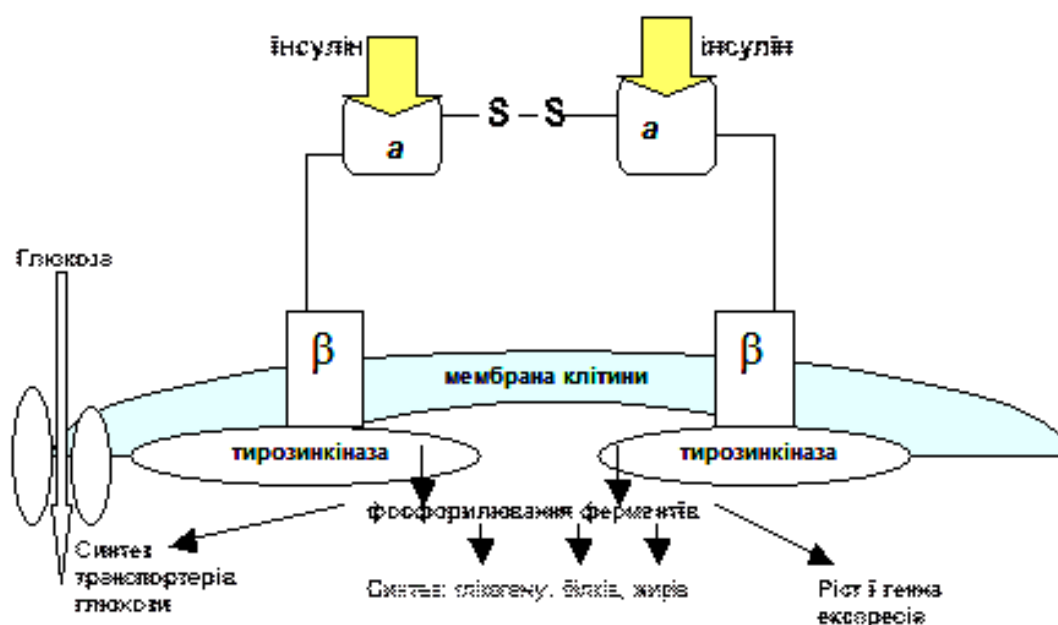
## Роль інсуліну в регуляції концентрації глюкози та інших речовин.

### Механізм дії інсуліну

Інсулін секретується бета-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Його секреція стимулюється збільшенням концентрації глюкози в крові. В бета-клітинах розкриваються ворота Ca<sup>2+</sup> каналів, збільшується вхід кальцію, що призводить до деполяризації бета-клітин і збільшення секреції інсуліну. При збільшенні концентрації інсуліну в крові зменшується концентрація глюкози в ній, що завдяки негативному зворотному зв'язку призводить до зменшення секреції інсуліну.

Збільшення концентрації інсуліну в крові виникає також при підвищенні в ній концентрації амінокислот (аргініну, лізину, лейцину), жирних кислот а також деяких гормонів (глюкагону, GIP, кортизолу) та під впливом ацетилхоліну.

**Інсулінові рецептори** – це тетрамери, що складаються з 2 альфа- та 2-бета субодиниць. Бета- субодиниці розташовані в мембрані клітин-мішеней і мають тирозин-кіназну активність. Коли інсулін зв'язується з альфа-субодиницями, тирозинкіназа фосфорилує бета-субодиниці. Фосфорильований рецептор потім фосфорилує внутрішньоклітинні білки. Комплекс «інсулін-рецептор» входить в клітину. Інсулін сам регулює кількість рецепторів (кількість рецепторів в клітинах-мішенях зменшується при ожирінні!).



**Інсулін зменшує концентрацію глюкози в крові** завдяки таким механізмам:

збільшується проникність мембран клітин для глюкози - вона входить в клітини;

сприяє утворенню з глюкози глікогену в клітинах печінки, м'язів і одночасно пригнічує глікогеноліз;

зменшує глюконеогенез.

**Інсулін зменшує концентрацію жирних кислот і кетонів** в крові в жирових тканинах інсулін стимулює відкладання жиру і пригнічує ліполіз;

утворення кетонів зменшується завдяки тому, що в печінці гальмується деградація жирних кислот.

**Інсулін зменшує концентрацію амінокислот** в крові, стимулюючи вхід амінокислот в клітину і синтез білків та гальмуючи розпад білків.

**Інсулін зменшує концентрацію іонів  $K^+$**  в крові, збільшуючи вхід іонів  $K^+$  в клітини.

Тому при дефіциті інсуліну виникає цукровий діабет, що супроводжується гіперглікемією; гіпотензією (внаслідок діуретичної дії глюкози та зменшення об'єму циркулюючої крові); метаболічним ацидозом внаслідок утворення кетонів; гіперкаліємією.

## **ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Загальні уявлення про гормони і їхні властивості. Класифікація гормонів за хімічною будовою та механізмом дії.
2. Поняття про органи- та клітини-мішені гормонів. Типи рецепторів: особливості структури й локалізації в клітині.
3. Мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії пептидних гормонів та біогенних амінів. Функція компонентів системи передачі гормонального сигналу в клітину: G-білків, аденілатциклази, фосфодіестерази, фосфоліпази C, вторинних посередників, протеїнкіназ. Механізми дії адреналіну.
4. Молекулярні механізми дії інсуліну. Рецепторні тирозин-кінази.

### **ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ**

#### **ПРОТОКОЛ № 1**

**Дата**

#### **1. Визначення інсуліну імуноферментним методом**



**Принцип методу:** в наборі використовується «сендвіч»-варіант твердо-фазного імуноферментного аналізу.

**Лінійність методу:** 0,0–100,0 мкОд/мл

**Нормальні значення:** 2,0–25,0 мкОд/мл

Концентрація інсуліну стабільна 2 доби при температурі +2 - +8<sup>0</sup> С, за умови, що сироватка чи плазма без слідів гемолізу.

#### **Обладнання і реагенти:**

- 1) Спектрофотометр вертикального сканування (ридер) – довжина хвилі 450 нм
- 2) Автоматичні піпетки на 0,025, 0,05 і 1 мл
- 3) Сироватка крові
- 4) Дистильована вода
- 5) Калібрувальні проби
- 6) Концентрат буферу для промивання
- 7) Ензимний кон'югат
- 8) Ензимний комплекс
- 9) Розчин тетраметилбензидину (ТМБ)
- 10) Розчин соляної кислоти (стоп-реагент)

#### **Проведення аналізу**

1. Всі реагенти перед проведенням аналізу повинні бути доведені до кім-натної температури.
2. Внести по 0,025 мл калібрувальних та досліджуваних зразків у відповідні, відібрані для аналізу лунки
3. Додати у всі лунки по 0,025 мл ензимного кон'югату
4. Інкубувати стрип протягом 30 хвилин при кімнатній температурі
5. Приготувати буфер для промивання: 5 мл концентрату внести у мірну колбу на 100 мл, дистильованою водою довести до мітки
6. Після закінчення інкубації видалити вміст лунок, промити їх пригот-тов-леним буферним розчином 5 разів
7. Внести у всі лунки по 0,05 мл ензимного комплексу

8. Інкубувати стрипи при кімнатній температурі 30 хв
9. Після закінчення інкубації видалити вміст лунок, промити їх пригот-тов-леним буферним розчином 5 разів
10. Внести у всі лунки по 0,05 мл розчину ТМБ
11. Витримати 20 хв у темному місці для розвитку забарвлення
12. Додати у всі лунки по 0,05 мл розчину сірчаної кислоти (стоп-реагент)
13. Виміряти оптичну щільність в кожній лунці на ридері при довжині хвилі 450 нм

### **Розрахунок**

Визначення вмісту інсуліну у кожній з дослідних проб проводиться за калібрувальним графіком з використанням програми імуноферментного ридеру.

### **РОБОТА НА БІОХІМІЧНИХ АНАЛІЗАТОРАХ**

Крім виконання описаної роботи, за безпосередньої участі студентів проводиться визначення інсуліну на біохімічному аналізаторі «Immulite 1000».

### **МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ**

#### **1. Укажіть амінокислоту, з якої синтезуються катехоламіни:**

- А. Лізин
- В. Тирозин
- С. Треонін
- Д. Триптофан
- Е. Глутамінова кислота

#### **2. Укажіть гормон, що належить до класу стероїдних гормонів:**

- А. Адреналін
- В. Інсулін
- С. Меланотонін
- Д. Адренокортикотропін
- Е. Кортізол

#### **3. Яка з вказаних сполук не являється вторинним месенджером:**

- A. цАМФ
- B. цГМФ
- C. Аденілатциклаза
- D. Інозитолтрифосфат
- E. Діацилгліцерол

**4. Укажіть клас складних білків, що виконують в організмі функцію рецепторів:**

- A. Ліпопротеїни
- B. Фосфопропротеїни
- C. Нуклеопропротеїни
- D. Глікопротеїни
- E. Хромопротеїни

**5. Укажіть іон металу, що виконує у клітині функцію вторинного месенджера:**

- A.  $\text{Fe}^{3+}$
- B.  $\text{Ca}^{2+}$
- C.  $\text{Na}^{+}$
- D.  $\text{Mg}^{2+}$
- E.  $\text{Mn}^{2+}$

**6. Укажіть індекс G-білку, що активує аденілатциклазу:**

- A. I
- B. A
- C. K
- D. S
- E. Q

**7. Укажіть вторинний месенджер, який утворюється в результаті дії фосфоліпази C:**

- A. цАМФ
- B. цГМФ
- C. Холін

D. Діацилгліцерол

E. Na<sup>+</sup>

**8. За своєю молекулярною організацією рецептори інсуліну є:**

A. Гетеродимерами

B. Гетеротетрамерами

C. Гомодимерами

D. Гомотетрамерами

E. Гексамерами

**9. Одним із ферментів, що фосфорилується рецепторними тирозинкіназами, є:**

A. Гексокіназа

B. Фосфоліпаза C

C. Протеїнкіназа A

D. Протеїнкіназа C

E. Фосфоліпаза D

**10. Укажіть фермент, який розщеплює вторинний месенджер цАМФ до неактивного АМФ:**

A. Аденілатциклаза

B. Аденілаткіназа

C. Гуанілатциклаза

D. Фосфодіестераза

E. Протеїнкіназа A

## ТЕМА № 2

### **ТЕМА: Лабораторна діагностика та роль білково-пептид-них гормонів та біогенних амінів**

#### **АКТУАЛЬНІСТЬ:**

Широкий спектр біологічної активності гормонів обумовлений характерними особливостями їхньої будови. Група азотовмісних гормонів включає в себе гормони білкової природи, а саме білки, пептиди, амінокислоти та їх похідні. Вони синтезуються різними ендокринними залозами та чинять різноманітні біологічні ефекти, регулюючи життєдіяльність організму в цілому.

#### **МЕТА ЗАНЯТТЯ:**

Сформувати знання про значення та механізм дії білково-пептидних гормонів та біогенних амінів в організмі людини

#### **ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ**

Білково-пептидними гормонами за хімічною структурою є всі гормони гіпоталамусу та гіпофізу, інсулін, глюкагон, парат-гормон, кальцитонін та ін. В залежності від особливостей будови та розмірів молекул в групі білково-пептидних гормонів виділяють три підгрупи.

До білкових гормонів першої підгрупи відносяться складні білки. Всі вони є представниками одного класу складних білків – це глікопротеїни: тиреотропний гормон (ТТГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), хоріональний гонадотропін людини (ХГЛ).

Друга підгрупа – пептидні гормони (прості білки), що складаються з 30-200 амінокислотних залишків. Сюди відносяться адренокортикотропний гормон (АКТГ), соматотропний гормон (СТГ), меланоцитстимулюючий гормон (МСГ), пролактин, парат-гормон, інсулін, глюкагон та ін. АКТГ, наприклад, містить 39 амінокислотних залишків, СТГ – 191, пролактин – 198.

Третя підгрупа білкових гормонів – це група олігопептидів (малих пептидів), вона представлена гормонами, що складаються з невеликого числа амінокислотних залишків: ліберини, статини, гормони шлунково-кишкового

тракту. Так наприклад, соматостатин містить 14 амінокислотних залишків, гонадоліберин – 10, окситоцин – 9, а тироліберин є трипептидом.

Білкові гормони (білково-пептидні гормони) утворюються шляхом процесингу білкових попередників (прогормонів) або навіть препрогормонів. Як правило, синтез здійснюється в рибосомах ретикулума ендокринної клітини. Принцип синтезу: у внутрішньому просторі ретикулума на рибосомах синтезується препрогормон. Потім від нього відщеплюються 20-25 амінокислотних залишків і в такому виді прогормон відшнуровується від ретикулума у вигляді везикул або гранул та попадає в апарат Гольджі. В цьому апараті вміст гранул (везикул) вивільняється, відбувається відщеплення від прогормона зайвих амінокислотних фрагментів і в такий спосіб утворюється гормон. Цей синтезований гормон оточується мембранами і виноситься у вигляді везикули до плазматичної мембрани. Під час транспорту везикули в ній відбувається дозрівання гормону, наприклад, ацетилювання його кінця. Після злиття везикули з плазматичною мембраною відбувається розрив везикули і потрапляння гормону в позаклітинне середовище – екзоцитоз.

В цілому від початку синтезу білкових гормонів до моменту їх появи в місцях секреції проходить 1-3 години. Саме «вузьке» місце – це процес секреції (від ендоплазматичного ретикулума до плазматичної мембрани). Тому в основному регуляція рівня гормонів у крові здійснюється на етапах секреції, а не на етапах синтезу.

Деякі гормони утворюються з загального попередника, наприклад, АКТГ, МСГ, ліпотропіни, ендорфіни, енкефаліни утворюються з загального попередника – пропіомеланокортіна. Тому індукція або репресія синтезу цього попередника позначається одночасно на кожному з перерахованих гормонів.

Білкові гормони в силу їх гідрофільності добре розчинні в крові і тому не вимагають спеціальних переносників. Їх гідроліз в крові і тканинах здійснюється за участю специфічних протеїназ, що містяться в клітинах-мішенях, а також протеїназ крові, печінки, нирок (наприклад, окситоцин руйнується окситоциназою). Напівперіод життя їх у крові складає 10-20 хвилин і менше.

Важливо пам'ятати, що білкові гормони є гідрофільними речовинами, тому вони не здатні проникати через фосфоліпідні бар'єри (плазматичні мембрани), і для реалізації дії потребують наявності відповідних систем внутрішньоклітинних вторинних посередників.

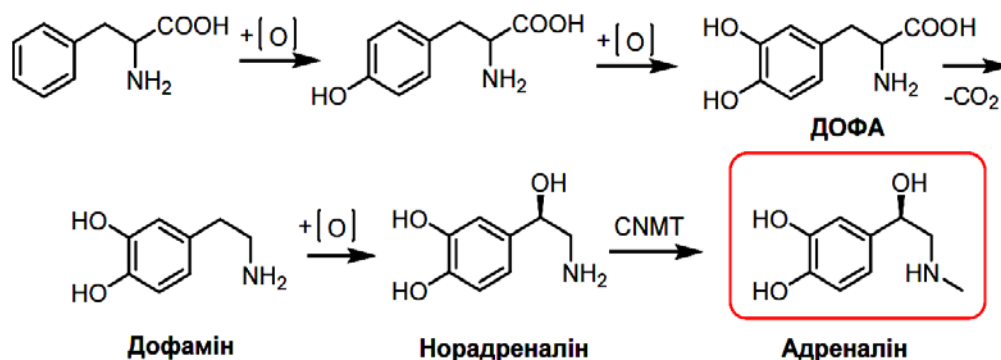
До похідних амінокислот відносяться тиреоїдні (ліпофільні!) гормони – трийодтиронін і тироксин, катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін). Всі вони є похідними амінокислоти тирозин, яка поступає в організм або синтезується в клітинах з фенілаланіну. Окрім цього, в дану групу входять серотонін (похідний триптофану), гістамін (похідний гістидину) та ГАМК (похідна глутамату).

Тиреоїдні гормони здатні проходити через клітинні бар'єри, а всі інші похідні амінокислот не можуть проникати через плазматичну мембрану всередину клітини і тому для реалізації дії, як і пептидні гормони, потребують наявності відповідних систем внутрішньоклітинних вторинних посередників.

Синтез катехоламінів здійснюється за рахунок перетворення фенілаланіну в тирозин та наступного послідовного перетворення останнього в ДОФА (діоксифенілаланін), дофамін, норадреналін, адреналін.

Перетворення тирозину в ДОФА відбувається в цитоплазмі хромафінної клітини під впливом ферменту тирозингідроксилази. Це найбільш повільна стадія в біосинтезі катехоламінів. Інсулін, глюкокортикоїди, ацетилхолін підвищують активність цього ферменту і прискорюють процес утворення катехоламінів. ДОФА в цитоплазмі перетворюється в дофамін. Дофамін проникає в спеціально утворені гранули (везикули), в яких при наявності ферменту дофамін-бета-оксидази і кофакторів перетворюється в норадреналін. З цих везикул норадреналін може викидатися в синаптичну щілину (якщо мова йде про синапс) або в цитоплазму. В цитоплазмі за допомогою ферменту метилази утворюється адреналін, що надходить в спеціальні гранули (везикули) і за допомогою них секретується клітиною в позаклітинний простір. Вважається, що період напівжиття катехоламінів в крові людини 0,5-3 хвилини. Катехоламіни в крові зв'язуються білками і лише 5-10% їх знаходиться у вільному стані. Завдя-

ки цьому білки виконують функцію буфера, підтримуючи на постійному рівні концентрацію гормону в крові.



Катехоламіни метаболізуються в неактивні метильовані похідні (адреналін в метанефрин, норадреналін в норметанефрін, а дофамін в метоксітирамін). Цей процес обумовлений дією ферменту катехол-О-метилтрансферази (КОМТ). Крім цього, в катаболізмі катехоламінів приймають участь моноаміноксидази (МАО).

Механізм дії катехоламінів (на прикладі адреналіну) був детально розглянутий в попередній темі.

**Гіпоталамо-гіпофізарна система** (функціональне об'єднання гіпофізу та гіпоталамусу) виконує функції як нервової системи, так і ендокринної. Вона складається з гіпофізу, в якому розрізняють аденогіпофіз (передня частина), нейрогіпофіз (задня частина) і проміжну частку та з чисельних груп ядер гіпоталамусу. В клітинах супраоптичного (СОЯ) і паравентрикулярного (ПВЯ) ядер гіпоталамусу здійснюється синтез окситоцину та вазопресину (антидіуретичного гормону). Синтезовані гормони шляхом аксонального транспорту за допомогою білків-переносників нейрофізичних транспортуються до нейрогіпофізу, де відбувається їх депонування і надалі виділення в кров.

За хімічною природою вазопресин (АДГ) та окситоцин – це нонапептиди з дисульфідним місточком, досить близькі за амінокислотною структурою (їх молекули відрізняються всього двома залишками).



Вазопресин головним чином синтезується в супраоптичному ядрі гіпоталамуса (приблизно 5/6 від загальної кількості). Його основні функції:

підтримання АТ шляхом прямого впливу на тонус гладеньких м'язів судинної стінки;

антидіуретична дія, що виражається в стимуляції реабсорбції води в дистальному відділі нефрону;

стимуляція агрегації тромбоцитів та сприяння вивільненню факторів коагуляції;

участь у вищих інтегративних процесах, зокрема процесах пам'яті, мислення, тощо.

Секреція АДГ підсилюється при зниженні АТ, підвищенні осмотичного тиску крові та/або зменшенні об'єму позаклітинної і внутрішньоклітинної рідини, а пригнічується при гіпонатріємії, підвищенні АТ і збільшенні об'єму плазми.

При недостатності секреції АДГ розвивається нецукровий діабет, що проявляється гіперосмолярністю плазми, підвищеною спрагою та виділенням великої кількості сечі (до 25 л за добу), ізогіпостенурією.

Надлишкова секреція АДГ призводить до неадекватної продукції вазопресину (синдром Пархона), що характеризується олігурією, відсутністю спраги, наявністю загальних набряків, збільшенням маси тіла.

Окситоцин синтезується в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса. Утворення окситоцин-рецепторного комплексу підвищує в клітинах вміст іонів кальцію (вторинний посередник) і активує іонні канали мембрани, приводячи до її деполяризації.

Окситоцин викликає скорочення гладкої мускулатури матки і тому є гормоном, що забезпечує нормальне протікання родового акту. Прояв цього ефекту можливий за умови достатньої концентрації в крові естрогенів, що підсилюють чутливість матки до окситоцину. Окрім цього, він бере участь в регуляції процесів лактації (підсилює скорочення міоепітеліальних клітин молочних залоз, сприяючи виділенню молока), активує клітинний імунітет і спричиняє ін-

суліноподібну дію на жирову тканину, а також певною мірою впливає на водно-сольовий обмін.

Секреція окситоцину підсилюється під впливом імпульсів від рецепторів шийки матки та естрогенів (пригнічується тестостероном!); при больовому стресі; подразнення механорецепторів сосків грудної залози під час годування грудьми; при підвищенні осмотичного тиску позаклітинного середовища.

В дрібних нейросекреторних клітинах гіпоталамусу, локалізованих в гіпофізотропній зоні, відбувається синтез релізінг-факторів (ліберинів і статинів) – пептидів, що контролюють функції відповідних клітин аденогіпофізу. Аксони зазначених нейронів утворюють синаптичні контакти на стінках капілярів локальної венозної системи, через яку ліберини і статини потрапляють до клітин аденогіпофізу.

Виділені наступні ліберини та статини: ліберини – кортиколиберин, тирео-ліберин, люліберин, соматоліберин, пролактоліберин, меланоліберин; статини – соматостатин, пролактостатин, меланостатин.

Аденогіпофізарні клітини під впливом ліберинів утворюють власні гормони, що впливають як на периферичні ендокринні залози, так безпосередньо на тканини й органи: чотири (тропні) гормони впливають на активність периферичних ендокринних залоз, а три (ефекторні) – на тканини й органи.

## **ТРОПНІ ГОРМОНИ**

1. Адrenокортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін) – поліпептид, складається з 39 амінокислот. Утворюється з проопіомеланокортину (ПОМК) шляхом обмеженого протеолізу. В залежності від місця гідролізу ПОМК (передня чи середня долі гіпофізу) паралельно виділяються ліпотропін, МСГ, ендорфіна та ін.

Секреція АКТГ в кров має добові ритми (максимальна концентрація в 6 годин ранку, а мінімальна – близько півночі).

АКТГ стимулює стероїдогенез в корі надниркових залоз, головним чином впливаючи на пучкову зону (утворення глюкокортикоїдів). Крім того він підси-

лює синтез холестерину; стимулює ліполіз (мобілізує жири з жирових депо і сприяє їх окисненню); секрецію інсуліну і соматотропіну; сприяє накопиченню глікогену в клітках м'язової тканини; знижує рівень лімфоцитів. Секреція АКТГ підсилюється при стресі, а також під впливом факторів, що викликають стресогенні стани (холод, біль, фізичні навантаження, емоції), а знижується під впливом кортикозолу (за механізмом негативного зворотного зв'язку).

Дефіцит АКТГ призводить до зменшення продукції глюкокортикоїдів (центрального або вторинного гіпокортицизму), що проявляється порушенням метаболізму, зниженням стійкості організму до різних впливів середовища.

Надлишок АКТГ приводить до центрального (вторинного) гіперкортицизму (хвороба Іценко-Кушинга). Основні прояви її: гіпертонія, ожиріння, що має локальний характер (обличчя і тулуб), гіперглікемія, зниження імунного захисту організму.

2. Тиреотропний гормон (ТТГ, тиреотропін) являє собою глікопротеїн з молекулярною масою 28 кДа, що складається з  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць, сполучених між собою нековалентним зв'язком (об'єднуються внаслідок реакції глікозилування). Біологічну роль відіграє  $\beta$ -субодиниця, проте окремо від  $\alpha$ -субодиниці вона не взаємодіє з рецепторами на тиреоцитах і не стимулює секреції тиреоїдних гормонів.  $\alpha$ -субодиниця ТТГ аналогічна  $\alpha$ -субодиницям ФСГ, ЛГ та ХГЛ.

Для тиреотропного гормону характерні добові коливання концентрації: найвищих величин в крові він досягає в 2-4 години ночі, високий рівень зберігається до 6-8 годин ранку, а мінімальні значення приходяться на 17-18 годину.

Тиреотропін діє через декілька систем вторинних посередників. Його ефекти:

активує функцію щитоподібної залози, викликає гіперплазію її залозистої тканини;

активує роботу "йодного насосу", підсилює процеси йодування тирозину; збільшує активність протеаз, які розщеплюють тиреоглобулін, що сприяє вивільненню тироксину (переважно) і активного трийодтироніну в кров.

Секреція тиреотропіну підсилюється під час охолодження організму, що призводить до підвищення синтезу гормонів щитоподібної залози і посилення теплоутворення. Секреція тиреотропіну пригнічується при травмах, болю, наркозі. Його продукцію гальмують глюкокортикоїди.

Надлишок тиреотропіну проявляється гіперфункцією щитоподібної залози (вторинний або центральний гіпертиреоз), а його дефіцит – зниженням функціональної активності залози (центральний або вторинний гіпотиреоз).

3. Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) теж є глікопротеїном-димером. ФСГ у жінок стимулює розвиток фолікулів до моменту овуляції в інтерстиціальній тканині яєчників, що призводить до посиленої секреції жіночих статевих гормонів – естрогенів; стимулює в яєчнику ріст везикулярного фолікула і його оболонки, секрецію фолікулярної рідини. В комплексі з лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) стимулює біосинтез естрадіолу. У чоловіків ФСГ стимулює розвиток сім'яних каналців, сперматогенез і секрецію чоловічих статевих гормонів (андрогенів). ФСГ діє через систему вторинних посередників «гуанілатциклаза – ц-ГМФ».

4. Лютеїнізуючий гормон (ЛГ, лютеотропін, лютропін), як і ТТГ та ФСГ також є складним білком-глікопротеїном, що складається з  $\alpha$ - та  $\beta$ -субодиниць. Основні його функції – овуляція і утворення жовтого тіла; стимуляція вироблення прогестерона в жовтому тілі; прискорюючи вироблення тестостерону в інтерстиціальних клітинах яєчок – гландулоцитах (клітини Лейдига).

Надлишкова секреція ФСГ та ЛГ вказує на недостатність функції статевих залоз. При дефіциті ФСГ та ЛГ у жінок спостерігається нерегулярний менструальний цикл, відсутність менструацій та безпліддя, а у чоловіків – випадіння волосся на обличчі й тілі, слабкість, відсутність статевої активності, еректильна дисфункція та безпліддя.

## **ЕФЕКТОРНІ ГОРМОНИ**

1. Соматотропний гормон (СТГ, соматотропін, гормон росту) – простий білок-мономер, який містить у своєму складі 191 амінокислоту та має 2 дису-

льфідні «місточки». Секреція гормону росту відбувається періодично і має кілька піків протягом доби (через кожні 3-5 годин). Найбільш високий пік спостерігається вночі (приблизно через годину після засипання).

Гормон росту має високу видоспецифічність. Його функції:

стимуляція лінійного росту кісток (передусім) і м'яких тканин, діючи безпосередньо та через інсуліноподібні фактори росту (соматомедини, які під його впливом синтезуються в гепатоцитах)

підтримка цілісності тканин і рівня глюкози крові, достатнього для функціонування головного мозку

прискорення синтезу білка (позитивний азотний баланс)

забезпечення кальціє-фосфорного балансу

зниження швидкості утворення сечовини

стимуляція розщеплення жирів в жировій тканині; мобілізація жирних кислот, активація їх поглинання з крові м'язами, іншими тканинами і печінкою  
вплив на імунну систему (збільшення кількості Т-лімфоцитів).

Секреція СТГ підвищується при фізичній роботі, під час глибокого сну, при гіпоглікемії, при багатому білками харчуванні. Його секрецію також посилюють вазопресин і ендорфіни.

Надлишкова секреція СТГ (в залежності від віку людини на час виникнення) викликає гіпофізарний гігантизм або акромегалію, а його дефіцит – гіпофізарний нанізм (гіпофізарна карликовість). Окрім цього описана карликовість Ларона псевдонедостатність гормону росту – наслідок дефектів гену рецепторів СТГ. Рецептор гормону росту існує у двох формах: мембранозв'язаний рецептор (складається з 3 доменів – цитоплазматичного, трансмембранного і поза-клітинного гормонозв'язуючого домену) та розчинний рецептор (відповідає позаклітинному домену мембранного рецептора). Взаємодія гормону росту з його рецептором на клітинній поверхні веде до димеризації рецептора гормону росту, що, в свою чергу, сприяє активації, асоційованої з рецептором цитоплазматичної тирозинкінази, яка фосфорилує як сам рецептор, так і інші білки. Це є першим кроком сигнальної трансдукції та синтезу ІФР-І

2. Пролактин (ПРЛ) – одноланцюговий білок, що складається з 199 амінокислот. Його функції:

підсилює проліферативні процеси в молочних залозах, прискорює їх ріст

підсилює процеси утворення і виділення молока

збільшує реабсорбцію натрію і води в нирках, що має значення для утворення молока

стимулює утворення жовтого тіла і вироблення ним прогестерону (лютеотропна дія);

в чоловічому організмі значно підсилює дію ЛГ на стероїдогенез в клітинах Лейдіга

впливає на сперматогенез, збільшує кількість рецепторів андрогенів в передміхуровій залозі і сім'яних міхурцях, підвищуючи їх чутливість до гормонів

стимулює ріст і розвиток передміхурової залози та сім'яних міхурців;

впливає на поведінкові реакції.

Секреція пролактину зростає під час вагітності і стимулюється рефлекторно при годуванні грудьми. Надлишок пролактину спостерігається при доброякісній аденомі гіпофіза (гіперпролактинемічна аменорея), при менінгітах, енцефалітах, травмах мозку, надлишку естрогенів, при застосуванні деяких проти-заплідних засобів. Недостатність секреції пролактину у жінок викликає недостатнє утворення молока, втомлюваність, випадання волосся під пахвами та на лобку.

3. Меланоцитостимулюючі гормони ( $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -МСГ) синтезуються проміжною долею гіпофізу. В дорослої людини в нормі практично не синтезуються (їх функції виконують кортикотропін та ліпотропін).

Функції МСГ: стимулює і збільшує шкірний пігмент – меланін (регулює забарвлення шкірного покриву); впливає на збудливість нервової системи; регулює продукцію сальних залоз і феромонів.

## ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ:

### ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Пептидні гормони
2. Гормони – похідні амінокислот
3. Гіпоталамо-гіпофізарна система та регуляція її функціонування
4. Порушення синтезу гормонів у аденогіпофізі
5. Чинники, що впливають на лабораторну оцінку вмісту гормонів аденогіпофіза
6. Порушення синтезу гормонів у задній долі гіпофізу

### ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ

#### 1. Визначення тиреотропного гормону імуноферментним методом

**Принцип методу:** в наборі використовується «сендвіч»-варіант твердофазного імуноферментного аналізу. Для реалізації цього варіанту використані 2 моно-клональних антитіла з різною специфічністю до тиреотропного гормону (ТТГ). Один з видів антитіл імобілізований на твердій фазі (внутрішній поверхні лунок), другий вид – зв'язаний з пероксидазою хрину. В лунках, при додаванні досліджуваного зразка та кон'югату анти-ТТГ-пероксидаза, під час інкубації одночасно відбувається імобілізація ТТГ, що знаходиться у досліджуваному зразку, та зв'язування його з кон'югатом. При видаленні вмісту з лунок та промиванні відбувається видалення надлишку кон'югату, який не зв'язався з ТТГ під час інкубації. Кількість зв'язаного кон'югату прямопропорційна кількості ТТГ у досліджуваному зразку.

**Лінійність методу:** 0,25–15,0 мкМОд/мл

**Нормальні значення:** 0,23–3,4 мкМОд/мл

Концентрація тиреотропного гормону стабільна протягом 2 діб при температурі  $+2 - +8^{\circ}\text{C}$ , за умови, що сироватка чи плазма без слідів гемолізу.

### **Обладнання і реанти:**

- 1) Спектрофотометр вертикального сканування (ридер) – довжина хвилі 450 нм
- 2) Шейкер-термостат з можливістю підтримування температури +37<sup>0</sup> С
- 3) Автоматичні піпетки на 0,05, 0,1 і 1 мл
- 4) Сироватка крові
- 5) Дистильована вода
- 6) Калібрувальні проби
- 7) Кон'югат анти-ТТГ-пероксидаза
- 8) Концентрат буферу для промивання
- 9) Розчин тетраметилбензидину (ТМБ)
- 10) Розчин соляної кислоти (стоп-реанент)

### **Проведення аналізу**

1. Всі реанти перед проведенням аналізу повинні бути доведені до кім-натної температури.
2. Внести по 0,05 мл калібрувальних та досліджуваних зразків у відповідні, відібрані для аналізу лунки
3. Додати у всі лунки по 0,1 мл кон'югату
4. Інкубувати стрип протягом 1 год. при струшуванні та температурі +37<sup>0</sup> С
5. Приготувати буфер для промивання: 5 мл концентрату внести у мірну колбу на 100 мл, дистильованою водою довести до мітки
6. Після закінчення інкубації видалити вміст лунок, промити їх пригот-тов-леним буферним розчином 5 разів
7. Внести у всі лунки по 0,1 мл розчину ТМБ
8. Інкубувати при кімнатній температурі 20 хв у темному місці
9. Додати у всі лунки по 0,1 мл розчину соляної кислоти (стоп-реанент)



10. Виміряти оптичну щільність у кожній лунці ридеру (довжина хвилі 450 нм)

### **Розрахунок**

Визначення вмісту тиреотропного гормону у кожній з дослідних проб проводиться за калібрувальним графіком з використанням програми імуноферментного ридеру.

### **2. Визначення пролактину імуноферментним методом**

**Принцип методу:** в наборі використовується «сендвіч»-варіант твердофазного імуноферментного аналізу. Для реалізації цього варіанту використані 2 моноклональних антитіла з різною специфічністю до пролактину. Один з видів антитіл імобілізований на твердій фазі (внутрішній поверхні лунок), другий вид – зв'язаний з пероксидазою хрину. В лунках, при додаванні досліджуваного зразка та кон'югату анти-пролактин-пероксидаза, під час інкубації одночасно відбувається імобілізація пролактину, що знаходиться у досліджуваному зразку, та зв'язування його з кон'югатом. При видаленні вмісту з лунок та промиванні відбувається видалення надлишку кон'югату, який не зв'язався з пролактином під час інкубації. Кількість зв'язаного кон'югату прямопропорційна кількості пролактину у досліджуваному зразку.

**Лінійність методу:** 0–100 000 мМОд/л

**Нормальні значення:** для чоловіків – 105–540 мМОд/л

для жінок – 67–726 мМОд/л

Концентрація пролактину стабільна протягом 2 діб при температурі +2 - +8<sup>0</sup> С, за умови, що сироватка чи плазма без слідів гемолізу.

### **Обладнання і реагенти:**

- 1) Спектрофотометр вертикального сканування (ридери) – довжина хвилі 450 нм
- 2) Шейкер-термостат з можливістю підтримування температури +37<sup>0</sup> С
- 3) Автоматичні піпетки на 0,05, 0,1 і 1 мл
- 4) Сироватка крові

- 5) Дистильована вода
- 6) Калібрувальні проби
- 7) Кон'югат анти-пролактин-пероксидаза
- 8) Концентрат буферу для промивання
- 9) Розчин тетраметилбензидину (ТМБ)
- 10) Розчин соляної кислоти (стоп-реагент)

### **Проведення аналізу**

1. Всі реагенти перед проведенням аналізу повинні бути доведені до кімнатної температури.
2. Внести по 0,02 мл калібрувальних та досліджуваних зразків у відповідні, відібрані для аналізу лунки
3. Додати у всі лунки по 0,15 мл кон'югату
4. Інкубувати стрип протягом 1 год. при струшуванні та температурі +37<sup>0</sup>С
5. Приготувати буфер для промивання: 5 мл концентрату внести у мірну колбу на 100 мл, дистильованою водою довести до мітки
6. Після закінчення інкубації видалити вміст лунок, промити їх приготовленим буферним розчином 5 разів
7. Внести у всі лунки по 0,1 мл розчину ТМБ
8. Інкубувати при кімнатній температурі 20 хв. у темному місці
9. Додати у всі лунки по 0,1 мл розчину соляної кислоти (стоп-реагент)
10. Виміряти оптичну щільність в кожній лунці ридеру (довжина хвилі 450 нм)

### **Розрахунок**

Визначення вмісту пролактину в кожній з проб проводиться за калібрувальним графіком з використанням програми імуноферментного ридеру.

## РОБОТА НА БІОХІМІЧНИХ АНАЛІЗАТОРАХ

Крім виконання описаних робіт, з безпосередньою участю студентів проводиться визначення всіх зазначених маркерів на біохімічному аналізаторі «Immulite 1000».

### МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

#### 1. Які фізіологічні ефекти викликає тиреотропний гормон?

- A. Знижує продукцію тиреоїдних гормонів
- B. Стимулює синтез тиреоїдних гормонів
- C. Підвищує рівень глюкози
- D. Регулює обмін кальцію
- E. Посилює розпад білків

#### 2. До гормонів гіпофізу глікопротеїдної природи відносяться:

- A. Адренокортикотропний гормон
- B. Пролактин
- C. Лютеїнізуючий гормон
- D. Тиреотропний гормон
- E. Всі відповіді правильні

#### 3. Які гормони синтезуються нейрогіпофізом?

- A. Вазопресин
- B. Пролактин
- C. Соматотропний гормон
- D. Фолікулостимулюючий гормон
- E. Альдостерон

#### 4. Ефекторною ендокринною залозою для гормону росту є:

- A. Щитовидна залоза
- B. Гіпоталамус
- C. Підшлункова залоза
- D. Тимус
- E. Статеві залози

**5. При надлишку якого гормону розвивається синдром Іценко-Кушинга?**

- A. Соматотропний гормон
- B. Фолікулостимулюючий гормон
- C. Окситоцин
- D. Норадреналін
- E. Адренкортикотропний гормон

**6. Дефіцит якого гормону викликає появу нецукрового діабету?**

- A. Інсуліну
- B. Вазопресину
- C. Гормону росту
- D. Тиреотропного гормону
- E. Альдостерону

**7. Ацидофільні пухлини гіпофізу характеризуються підвищеним рівнем в крові:**

- A. Тиреотропного гормону
- B. Адренкортикотропного гормону
- C. Гормону росту
- D. Меланоцитстимулюючого гормону
- E. Всі відповіді правильні

**8. Середня (проміжна) зона гіпофізу виділяє в кров:**

- A. Ліпотропін
- B. Окситоцин
- C. Соматотропін
- D. Меланоцитстимулюючий гормон
- E. Пролактин

**9. У хворого спостерігається значне збільшення добового діурезу без глюкозурії. Який гормональний препарат можна рекомендувати для замісної терапії?**

- A. Альдостерон

- B. Тиреоїдин
- C. Вазопресин
- D. Інсулін
- E. Адреналін

**10. Хворий віком 23 роки скаржиться на головний біль, зміну зовнішньо-го вигляду (збільшення розмірів ніг, рис обличчя), огрубіння голосу, погіршення пам'яті. Захворювання почалося приблизно 3 року тому без видимих причин. Об'єктивно: збільшення надбрівних дуг, носа, язика.**

**Аналіз сечі без особливих змін. Причиною такого стану може бути:**

- A. Гіперпродукція соматотропіну
- B. Дефіцит альдостерону
- C. Гіперпродукція кортикостероїдів
- D. Дефіцит глюкагону
- E. Надлишок тироксину

### **ТЕМА № 3**

**ТЕМА: Механізм дії та вплив на обмін речовин стероїд-них і тиреоїд-них гормонів.**

**АКТУАЛЬНІСТЬ:** Для стероїдних та тиреоїдних гормонів характерний цитозольно-ядерний механізм дії. Представниками стероїдних гормонів є гормони кори наднирників, статевих залоз. До тиреоїдних гормонів відносять гормони щитовидної залози. Вивчення цих гормонів має важливе значення для розуміння процесів мінерального та основного обміну, статевого розвитку.

**МЕТА ЗАНЯТТЯ:** Вивчити теоретичний матеріал з механізму дії, особливостей синтезу, секреції, транспорту в крові та впливу на обмін речовин стероїдних та тиреоїдних гормонів. Вивчити теоретичний матеріал з гормональної

регуляції гомеостазу кальцію. Вміти проводити кількісне визначення кальцію в сироватці крові.

## ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ

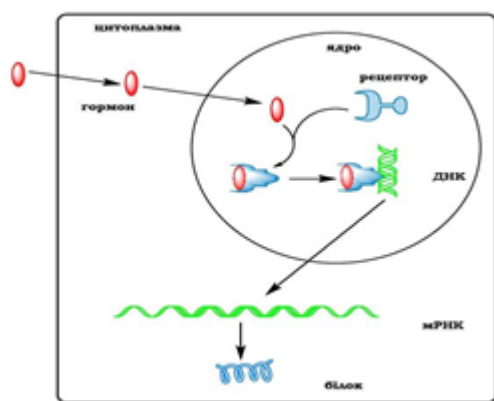
**Цитозольний механізм дії ліпофільних гормонів.** Для гормонів ліпофільної природи, молекули яких здатні проходити через ліпідний бішар плазматичної мембрани клітин, характерний цитозольний (прямий, неопосередкований) механізм дії. До них належать всі стероїдні гормони та йод-тироніни, які займають за ліпофільністю проміжне місце між стероїдами й водорозчинними гормонами. Стероїдні та тиреоїдні гормони (як і активні форми вітамінів А і D!) зв'язуються з внутрішньоклітинними рецепторами, які знаходяться в цитоплазмі, ядрі та мітохондріях.

Рецептори стероїдних і тиреоїдних гормонів мають три функціональні ділянки:

на С-кінці поліпептидного ланцюга рецептора знаходиться домен впізнання та зв'язування відповідного гормона

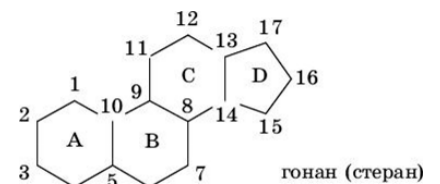
центральна частина рецептора включає домен зв'язування ДНК. Вона містить амінокислотну послідовність, яка утворює 2 «цинкових пальці», в кожному з яких атом цинку зв'язаний із 4 залишками цистеїну. Один з «цинкових пальців» відповідає за зв'язування з ДНК, а інший – за димеризацію рецепторів

- на N-кінці поліпептидного ланцюга розташовується домен, який називають варіабельною ділянкою рецептора. Вона відповідає за проникнення комплексу в ядро та зв'язування з білками, які беруть участь в регуляції транскрипції.



Вільні цитозольні рецептори цих гормонів зв'язані з білками-шаперонами. Взаємодія гормону з рецептором призводить до зміни конформації рецептора, зниження його спорідненості до шаперонів та активації комплексу (димеризації). Активованій комплекс гормон-рецептор надходить в ядро, взаємодіє з відповідною регуляторною послідовністю нуклеотидів ДНК (гормон-чутливі елементи), що виконують функції **енхансерів** (підсилювачів транскрипції). Це, відповідно, веде до збільшення доступності промотору для РНК-полімерази, підвищуючи швидкість транскрипції. Отримані дані про здатність гормон-рецепторних комплексів за певних обставин взаємодіяти з іншими гормон-чутливими елементами ДНК – **сайленсорами** (інгібіторами транскрипції). Таким чином регулюється швидкість трансляції та змінюється кількість білків, зокрема ферментів.

**СТЕРОЇДНІ ГОРМОНИ** – це гормони кори надниркових залоз і статеві гормони. Основу їх структури (як і холестеролу, ергостеролу, жовчних кислот, вітаміну D, кальцитріолу і ряду інших речовин) складає циклопентанпергідрофенантрен (стеран) – конденсована циклічна система.



Кіркова речовина надниркових залоз продукує понад 40 різних стероїдів. Ті з них, які проявляють біологічну активність, розділяють на три класи:

**глюкокортикоїди** ( $C_{21}$ -стероїди), основний представник яких – кортизол

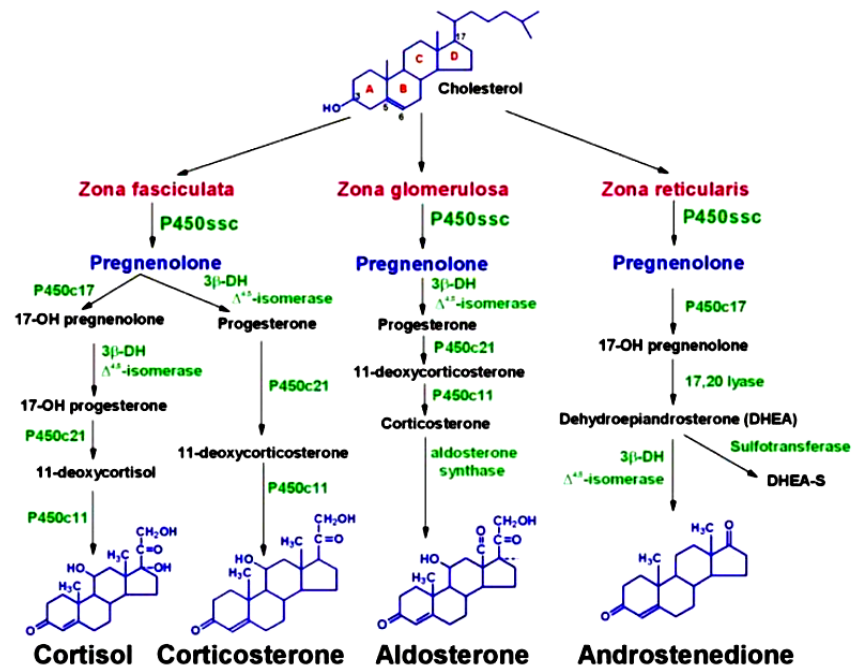
**мінералокортикоїди** ( $C_{21}$ -стероїди) – альдостерон

**андрогени** ( $C_{19}$ -стероїди) та **естрогени** ( $C_{18}$ -стероїди) – тестостерон і естрадіол.

Вихідною речовиною для синтезу всіх стероїдних гормонів є холестерол. В мітохондріях клітин кори наднирників з холестеролу, який надходить з крові, утворюється прегненолон. Подальші його перетворення відбуваються під впливом двох ліаз, ізомерази, а також дегідрогенази та різних гідроксилаз за участі молекулярного кисню і НАДФ-Н. Яким саме стероїдом виявиться кінцевий продукт, залежить від набору ферментів в клітині та послідовності реакцій гід-

роксилювання, оскільки в корі надниркових залоз розрізняють три типи клітин, які формують три шари – клубочковий, пучковий і сітчастий. Так, наприклад, ферменти для синтезу альдостерону присутні лише в клітинах клубочкового шару, а ферменти синтезу глюкокортикоїдів і андрогенів – в пучковому та сітчастому шарі.

### Загальна схема синтезу стероїдних гормонів в корі наднирників



Глюкокортикоїди є гормонами, які дозволяють забезпечити адаптацію організму при дії стресових чинників, щоб відповідно до ситуації підтримати гомеостаз. Основний глюкокортикоїд – це **кортизол**. Майже 90% кортизолу плазми зв'язані з транспортними білками (знаходиться в неактивному стані), а 10% з білками не зв'язані й транспортуються в активному вільному стані. При цьому близько 75% кортизолу в плазмі крові зв'язано з кортикостероїд-зв'язуючим глобуліном (КЗГ) –**транскортином**, а 15% – з альбуміном.

Регуляція секреції кортизолу здійснюється під дією кортиколіберину, який синтезується в паравентрикулярних ядрах гіпоталамусу й надходить з кров'ю через портальні судини до аденогіпофізу, де стимулює утворення й секрецію адренокортикотропіну (АКТГ) кортикотропними клітинами.



АКТГ стимулює стероїдогенез в пучковій та ретикулярній зонах наднирників. Він взаємодіє з мембранними рецепторами клітин кори наднирників і через G-протеїн активує аденілатциклазу, наслідком чого є утворення внутрішньоклітинного посередника ц-АМФ. Циклічний АМФ активує фосфопротеїнкінази, які каталізують утворення прегненолону з холестеролу й здійснюють подальший ланцюг хімічних реакцій синтезу кортизолу.

АКТГ також стимулює синтез ДНК, РНК і білка в корі наднирників, впливає на власні рецептори в аденогіпофізі, збільшуючи їх чутливість.

Авторегулюючим (зворотнім) параметром в замкненому контурі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової взаємодії є концентрація кортизолу, який шляхом негативного зворотного зв'язку пригнічує секрецію кортиколіберину в гіпоталамусі й АКТГ – в аденогіпофізі.

Секреція кортизолу має добовий (циркадний) ритм, чітко синхронізований з ритмом «сон–не сон». Так його концентрація в плазмі крові найменша з 0 до 4 годин і досягає максимуму в 5-7 годин. Циркадний ритм секреції кортизолу порушується під час стресової реакції організму, коли концентрація гормону збільшується.

Стимулюють секрецію кортизолу різні тканинні гормони – цитокіни, що утворюються у вогнищі запалення, фактор некрозу пухлин (ФНП) та інтерлейкіни. Вони збільшують секрецію кортиколіберину в гіпоталамусі, що призводить до зростання секреції АКТГ і, відповідно, кортизолу.

Кортизол зменшує синтез білків та збільшує їх катаболізм (особливо в м'язах), що призводить до накопичення в плазмі крові амінокислот, їх транспортування до печінки, де вони (після непрямого дезамінування) стають субстратами для глюконеогенезу. Посилення глюконеогенезу супроводжується підвищенням синтезу сечовини. Таким чином, кортизол, завдяки стимуляції глюконеогенезу, викликає гіперглікемію. Він підсилює активність ключових ферментів глюконеогенезу, індукує їх синтез в клітинах печінки.

Хоча в цілому під впливом кортизолу в організмі переважає катаболізм білків, слід зазначити, що амінокислоти в печінці йдуть не лише на утворення

глюкози чи глікогену, але й на синтез нових білків, що важливо для відновлення структур організму.

Кортизол пригнічує використання глюкози жировими клітинами, зменшує чутливість ліпоцитів до інсуліну та утилізацію глюкози в них.

Кортизол гальмує синтез жирних кислот в клітинах печінки, але не впливає на цей процес в жирових клітинах. Тобто при підвищенні концентрації кортизолу спостерігається характерний перерозподіл жиру – збільшується кількість жиру в черевній стінці, на обличчі (місяцеподібне обличчя, матронізм) та спині (горб бізона). Загальна маса жирової тканини зростає (стимульоване кортизоном вживання їжі перевищує швидкість метаболізму жирів). Хронічний надлишок кортизолу призводить до гіперліпідемії й гіперхолестеринемії.

Кортизол посилює мобілізацію гліцерину і жирних кислот в жировій тканині, транспортування їх до печінки та катаболізм (при цьому пригнічуються ферменти глікогенолізу, що також опосередковано сприяє глюконеогенезу). Внаслідок окиснення жирних кислот утворюються кетоніві тіла. Він також потенціює ліполітичний дію інших гормонів – гормону росту, катехоламінів, глюкагону, тиреоїдних гормонів

Підвищення рівня кортизолу надниркової природи – первинний гіперкортицизм (синдром Іценко-Кушинга), а його дефіцит аналогічного походження – первинний гіпокортицизм (хвороба Аддісона, бронзова хвороба) з відповідною симптоматикою.

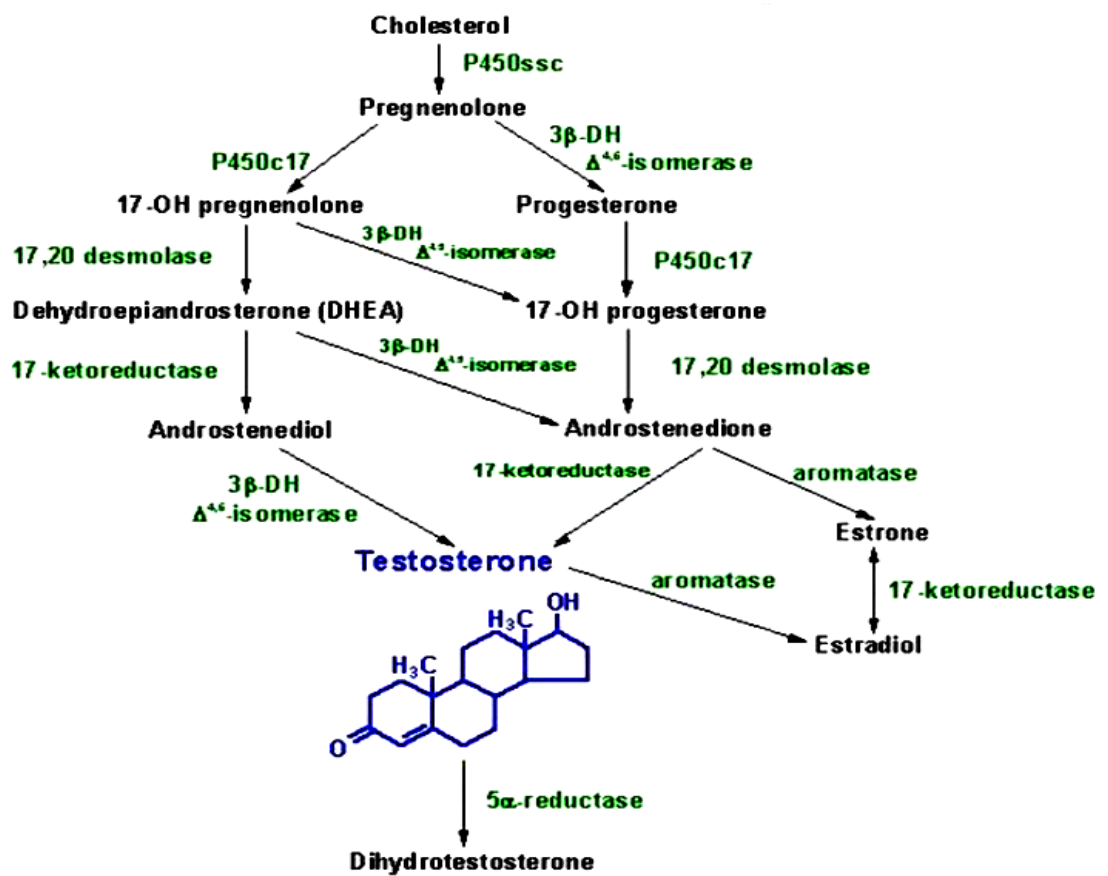
**Альдостерон** належить до мінералокортикоїдів, які продукуються клубочковою зоною кори надниркових залоз і основна їх роль – регуляція водно-сольового метаболізму. Головними стимуляторами секреції альдостерону є активність ренін-ангіотензинової системи та концентрація іонів натрію в плазмі крові. Проте при стресовій неспецифічній адаптації організму гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система за участю АКТГ також стимулює секрецію альдостерону, хоча значно менше, ніж попередні активатори.

Альдостерон збільшує реабсорбцію іонів  $\text{Na}^+$  переважно в дистальному

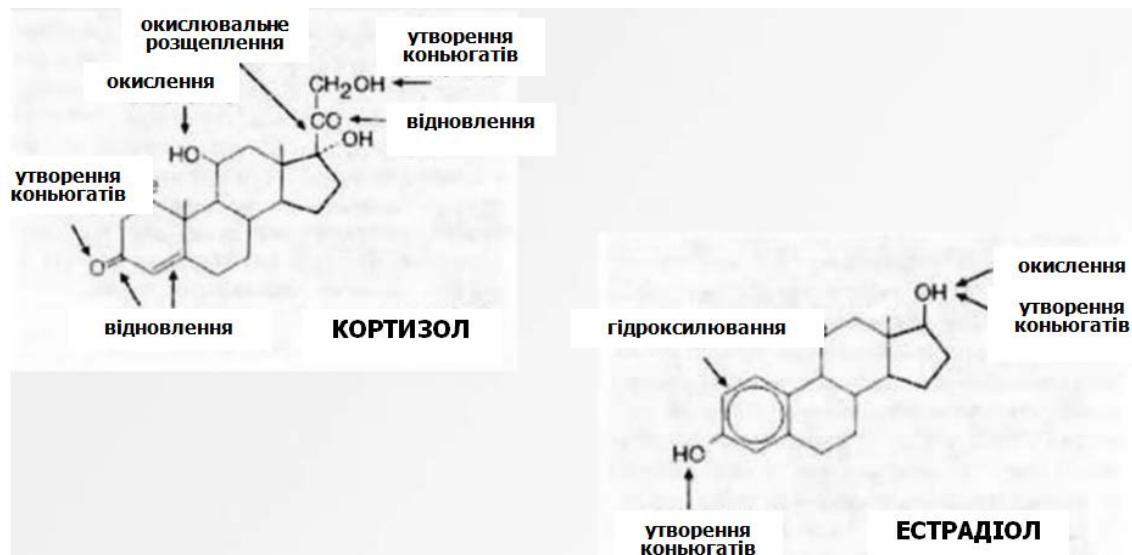
відділі нефрону, що призводить до підвищення пасивної реабсорбції води, наслідком чого є зростання об'єму циркулюючої крові (ОЦК), що є важливим адаптаційним проявом стабілізації системного АТ.

Збільшення секреції іонів  $H^+$  в просвіт каналців в обмін на транспорт іонів натрію в клітини каналців є одним з механізмів регуляції кислотно-основного стану, що попереджує виникнення ацидозу.

### Детальна схема синтезу статевих гормонів



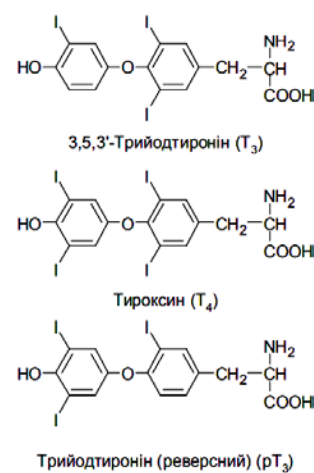
### Головні шляхи катаболізму (інактивації) стероїдних гормонів



З усіх відомих гормонів, що синтезуються в організмі, **тиреїдні гормони** проявляють найширший спектр дії. Їх вплив спрямований не на певні органи-мішені, а поширюється на всі клітини організму та субклітинні органели (передусім на ядра та мітохондрії). Вони впливають на експресію певних генів та здійснюють регуляцію швидкості обміну речовин. Захворювання, пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози, належать до найбільш поширених ендокринних розладів, що надає їм загальномедичне і соціальне значення.

До тиреоїдних гормонів належать 3,5,3'-трийодтиронін (трийодтиронін, T<sub>3</sub>) і 3,5,3'5'-тетрайодтиронін (тироксин, T<sub>4</sub>). Синтез йодтиронінів в клітинах щитоподібної залози відбувається шляхом йодування залишків амінокислоти тирозину, що входить до складу тиреоглобуліну.

Йодид-аніон активно транспортується і концентрується в щитоподібній залозі за допомогою транспортного білка Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>/I-симпортера. Там він окислюється тиреопероксидазою за допомогою перекису водню, який утворюється в тиреоцитах за участю НАДФ·Н-цитохром С-редуктази. Під дією тиреопероксидази окиснений йод реагує із залишками тирозину з утворенням монойодтирозинів і дийодтирозинів. Внаслідок конденсації двох молекул дийодтирозину утворюється тетрайодтиронін (T<sub>4</sub>), а при конденсації молекул монойодтирозину і дийодтирозину –



трийодтиронін (Т3). Таким чином тиреоглобулін містить моноіодтирозини, діодтирозини, Т4, і Т3. Він у вигляді колоїду знаходиться в просвіті фолікулярних клітин щитоподібної залози. Генетичні дефекти, які впливають на синтез тиреоїдних гормонів, є однією з основних причин виникнення вроджених гіпотиреозів.

Вивільнення Т3 і Т4 з йодтиреоглобуліну відбувається шляхом гідролізу ферментами лізосом. За нормальних умов щитоподібна залоза секретує у кров тироксину в 40 разів більше, ніж трийодтирозину.

Потрапляючи в кров, тиреоїдні гормони утворюють комплекс із глікопротеїном – тироксинозв'язувальним глобуліном, що синтезується в печінці, який зв'язує приблизно 70% Т4 і 50% Т3. Окрім цього порівняно невелика частка тиреоїдних гормонів може зв'язуватись із транстиретином (преальбуміном) і альбуміном. Лише 0,03% Т4 і 0,3% Т3 містяться в крові у вільному стані, але саме вони є біологічно активними формами, тоді як зв'язані з білками гормони створюють своєрідний резерв і вивільняються при зменшенні концентрації вільних. Регуляція концентрації вільних тиреоїдних гормонів відбувається за механізмом негативного зворотного зв'язку (через зміну продукування ТТГ), що дозволяє підтримувати концентрацію Т3 і Т4 на постійному рівні. В нормі концентрація загального Т4 в сироватці становить 51-154 нмоль/л, а вільного Т4 – 7,7-25,7 пмоль/л. Рівень загального Т3 складає 1,2-3,5 нмоль/л.

На сьогодні істинним тиреоїдним гормоном вважається трийодтиронін, а тироксину відводиться роль прогормону. Дуже важливим моментом є те, що регуляція вмісту трийодтироніну в крові здійснюється периферичними тканинами. Основним шляхом синтезу Т3 в них є 5'-дейодування зовнішнього кільця Т4 5'-дейодиназою. Активним центром дейодиназ є особлива амінокислота селен-цистеїн. Встановлено декілька типів 5'-дейодиназ: I тип міститься в печінці та нирках і перетворює більшість Т4 у вільний Т3; II тип міститься в мозку, гіпофізі й жировій тканині та перетворює Т4 в Т3 для місцевих внутрішньоклітинних потреб; III тип, що міститься в основному в плаценті, мозку та шкірі, призводить до утворення так званої реверсної форми Т3 (псевдогормо-

ну), яка повністю позбавлена біологічної активності, що є важливим фактором регуляції рівня активних тиреоїдних гормонів.

При багатьох хворобах, а також при голодуванні клітини периферичних тканин утворюють меншу кількість Т3 з Т4. Цілком ймовірно, що зниження рівня Т3 за таких умов являє собою компенсаторну реакцію, спрямовану на зменшення енерговитрат та заощадження субстратів окиснення.

Тиреоїдні гормони впливають на ряд внутрішньоклітинних локусів, але, безумовно, головна їх функція – це регуляція транскрипції відповідних генів. Як і стероїди, тиреоїдні гормони проникають в клітину, зв'язуються з відповідними ядерними рецепторами і переходять до ядра, де взаємодіють з відповідними гормон-чутливими елементами (факторами транскрипції). Рецептори тиреоїдних гормонів – це хромосомні білки, члени великого мультигенного сімейства транскрипційних факторів, структура і хімічна природа яких модифікується виключно даними гормонами.

До негеномних ефектів Т3 і Т4 належать вплив на транспортні функції клітинної мембрани та стан цитоскелету клітин, зміна кількості мембранних рецепторів (в першу чергу адренорецепторів), регуляція внутрішньоклітинного вмісту і розподілу деяких іонів та глюкози. В основі всіх цих ефектів може лежати активація відомих шляхів проведення сигналів в клітину через фосфоліпідкінази чи протеїнкінази, інозитолфосфат або кальмодулін.

Цілком ймовірно, наприклад, що саме збільшення кількості  $\beta$ -адренорецепторів на поверхні клітин міокарда відіграє роль в характерному для гіпертиреозу підвищенні хвилинного об'єму серця. Негеномний ефект Т3 встановлено і щодо  $\text{Na}^+$ -каналів клітин міокарда (опосередкована інотропна дія тиреоїдних гормонів).

Чисельні тиреоїдні рецептори, сполучені з G-білком, виявлені в нервових синапсах різних ділянок головного мозку, що пояснює специфічні зміни функціонального стану ЦНС під впливом тиреоїдних гормонів.

Встановлено, що тиреоїдні гормони стимулюють процеси окиснення в навіть в ізольованих мітохондріях. Запропоновано декілька можливих ме-

ханізмів такої їх дії: безпосередній стимулюючий вплив на АТФ-синтазу і електронно-транспортний мітохондріальний ланцюг; підвищення активності аденін-нуклеотидтранслокази (прискорення перенесення АДФ у мітохондрії) та посилення поглинання фосфатів; опосередкована стимуляція інтенсивності реакцій ЦТК внаслідок збільшення кількості донорів електронів.

## **ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Загальні положення про цитозольний механізм дії ліпофільних гормонів: сте-роїдних, тиреоїдних.
2. Гормони кори наднирникових залоз (глюкокортикоїди, мінералокортикоїди): структура, контроль секреції, особливості транспорту в крові.
3. Гормони статевих залоз – андрогени, естрогени, прогестерон: структура, особливості транспорту в крові, регуляція секреції.
4. Тиреоїдні гормони (трийодтиронін, тироксин): особливості синтезу й секреції, транспорту в крові.

### **ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ**

#### **Протокол № 3**

**Дата**

#### **1. Визначення тестостерону імуноферментним методом**

**Принцип методу:** конкурентний імуноферментний аналіз. Тестостерон досліджуваного зразку конкурує з тестостероном, кон'югованим з пероксидазою, за місця зв'язування з антитілами проти тестостерону на дні лунок планшету. Кількість зв'язаного кон'югата пероксидази з антитілами обернено пропорційна концентрації тестостерону в сироватці крові.

**Чутливість методу:** 0,2 нмоль/л

**Нормальні значення:** чоловіки: 12,1–38,3 нмоль/л

жінки: 0,1–4,3 нмоль/л

Концентрація тестостерону (за умови, що сироватка чи плазма без слідів гемолізу) стабільна протягом 7 діб при температурі +2 - +8<sup>0</sup> С.,

### **Обладнання і реанти:**

- 1) Спектрофотометр вертикального сканування (ридер) – довжина хвилі 450 нм
- 2) Автоматичні піпетки на 0,025, 0,05 і 1 мл
- 3) Сироватка крові
- 4) Дистильована вода
- 5) Калібрувальні проби
- 6) Концентрат буферу для промивання
- 7) Ензимний кон'югат
- 8) Розчин тетраметилбензидину (ТМБ)
- 9) Розчин соляної кислоти (стоп-реанент)

### **Проведення аналізу**

1. Всі реанти перед проведенням аналізу повинні бути доведені до кімнатної температури.
2. Внести по 0,05 мл калібрувальних та досліджуваних зразків у відповідні, відібрані для аналізу лунки
3. Додати у всі лунки по 0,15 мл ензимного кон'югату
4. Інкубувати стрип протягом 90 хвилин при кімнатній температурі
5. Приготувати буфер для промивання: 5 мл концентрату внести у мірну колбу на 100 мл, дистильованою водою довести до мітки
6. Після закінчення інкубації видалити вміст лунок, промити їх приготвленим буферним розчином 5 разів
7. Внести у всі лунки по 0,1 мл розчину ТМБ
8. Витримати 20 хв у темному місці для розвитку забарвлення
9. Додати у всі лунки по 0,1 мл розчину сірчаної кислоти (стоп-реанент)
10. Виміряти оптичну щільність в кожній лунці ридером – довжина хвилі 450 нм



## Розрахунок

Визначення вмісту тестостерону в кожній з проб проводиться за калібрувальним графіком з використанням програми імуноферментного ридеру

### 2. Визначення вмісту прогестерону в сироватці крові імуноферментним методом

**Принцип методу:** конкурентний імуноферментний аналіз. Прогестерон досліджуваного зразку конкурує з прогестероном, кон'югованим з пероксидазою, за місця зв'язування з антитілами проти прогестерону на дні лунок планшету. Кількість зв'язаного кон'югата пероксидази з антитілами обернено пропорційна концентрації прогестерону в сироватці крові.

**Чутливість методу:** 0,5 нмоль/л

**Нормальні значення:** чоловіки: 0,5–5,2 нмоль/л

жінки: фолікулінова фаза – 0,5–6,0 нмоль/л

лютеїнова фаза – 10–89 нмоль/л

Концентрація прогестерону стабільна протягом 2 діб при температурі +2 - +8<sup>0</sup> С, за умови, що сироватка чи плазма без слідів гемолізу.

#### Обладнання і реагенти:

- 1) Спектрофотометр вертикального сканування (ридер) – довжина хвилі 450 нм
- 2) Шейкер-термостат з можливістю підтримування температури +37<sup>0</sup> С
- 3) Автоматичні піпетки на 0,02; 0,1; 0,15 і 1 мл
- 4) Сироватка крові
- 5) Дистильована вода
- 6) Калібрувальні проби
- 7) Розчин кон'югату
- 8) Концентрат буферу для промивання
- 9) Розчин тетраметилбензидину (ТМБ)
- 10) Розчин соляної кислоти (стоп-реагент)

## **Проведення аналізу**

1. Всі реагенти перед проведенням аналізу повинні бути доведені до кімнатної температури.
2. Внести по 0,02 мл калібрувальних та ослідуваних зразків у відповідні, відібрані для аналізу лунки
3. Додати у всі лунки по 0,15 мл розчину кон'югату
4. Інкубувати стрип протягом 60 хв. при струшуванні та температурі +37° С
5. Приготувати буфер для промивання: 5 мл концентрату внести у мірну колбу на 100 мл, дистильованою водою довести до мітки
6. Після закінчення інкубації видалити вміст лунок, промити їх приготовленим буферним розчином 5 разів
7. Внести у всі лунки по 0,1 мл розчину ТМБ
8. Інкубувати при кімнатній температурі 20 хв у темному місці
9. Додати у всі лунки по 0,1 мл розчину соляної кислоти (стоп-реагент)
10. Виміряти оптичну щільність в кожній лунці ридером (довжина хвилі 450 нм)

## **Розрахунок**

Визначення вмісту прогестерону в кожній пробі проводиться за калібрувальним графіком з використанням програми імуноферментного ридеру.

## **РОБОТА НА БІОХІМІЧНИХ АНАЛІЗАТОРАХ**

Крім виконання описаних робіт, з безпосередньою участю студентів всі зазначені маркери визначаються на біохімічному аналізаторі «Immulite 1000».

## **МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ**

**1. Укажіть метаболіт, що є попередником стероїдних гормонів:**

- А. Триптофан
- В. Фенілаланін

- C. Холестерин
- D. Левулінова кислота
- E. Тирозин

**2. Укажіть білок колоїду щитовидної залози, який приймає участь у біосинтезі тиреоїдних гормонів:**

- A. Тиреоальбумін
- B. Тиреокальцитонін
- C. Йодтиреоглобулін
- D. Тиреоліберин
- E. Тиреостатин

**3. Укажіть локалізацію в клітині рецепторів тиреоїдних гормонів:**

- A. Ядро
- B. Ендоплазматичний ретикулум
- C. Плазматична мембрана
- D. Апарат Гольджі
- E. Лізосоми

**4. Укажіть найактивніший з йодтиронінів:**

- A. Дійодтиронін
- B. Трийодтиронін
- C. Тетрайодтиронін
- D. Йодтиреоглобулін
- E. Монойодтирозін

**5. Укажіть кінцевий продукт обміну кортикостероїдів, визначення якого в сечі має діагностичне значення:**

- A. 11-Дезоксикортизол
- B. 18-Оксипрегнанелон
- C. 17-Кетостероїди
- D. 17-Оксипрегненолон
- E. 21-Дезоксикортизол

**6. Укажіть найактивніший мінералокортикоїд організму:**

- A. Альдостерон
- B. Дезоксикортикостерон
- C. Гідрокортизон
- D. Тестостерон
- E. Естріол

**7. Укажіть причину виникнення мікседеми:**

- A. Гіпертиреоз
- B. Гіпотиреоз
- C. Гіпокальціємія
- D. Гіперальдостеронемія
- E. Гіперплазія наднирників

**8. Укажіть назву патології, що викликана аномальним збільшенням концентрації кортизолу в організмі:**

- A. Хвороба Вільсона
- B. Хвороба Аддісона
- C. Хвороба Паркінсона
- D. Хвороба Іценко-Кушинга
- E. Хвороба Боткіна

**9. Укажіть гормон, який може знижувати рівень кальцію та неорганічних фосфатів у плазмі крові:**

- A. Тироксин
- B. Інсулін
- C. Кортизол
- D. Кальцитонін
- E. Прогестерон

**10. Укажіть гормон білкової природи, недостатність якого в організмі викликає тетанічні судоми на тлі різкого зниження концентрації кальцію:**

- A. Інсулін
- B. Тироксин
- C. Паратгормон

Д. Вазопресин

Е. Адреналін

#### ТЕМА № 4

**ТЕМА: Механізм дії та вплив на обмін речовин ейкозаноїдів та інших тканинних гормонів (семинар)**

**АКТУАЛЬНІСТЬ:** Представниками тканинних гормонів (гормоноїдів) є надзвичайно велика кількість різноманітних біологічно активних речовин, спільними особливостями яких є місцева дія. Вивчення гормоноїдів має важливе значення для розуміння як процесів регуляції обміну речовин на місцевому рівні, так і ролі тканинних гормонів в загальних фізіологічних реакціях-відповідях організму.

**МЕТА ЗАНЯТТЯ:** Вивчити теоретичний матеріал з механізму дії, особливостей синтезу, секреції та впливу на обмін речовин ейкозаноїдів та інших тканинних гормонів. Вивчити теоретичний матеріал з гормоноїдної регуляції гомеостазу.

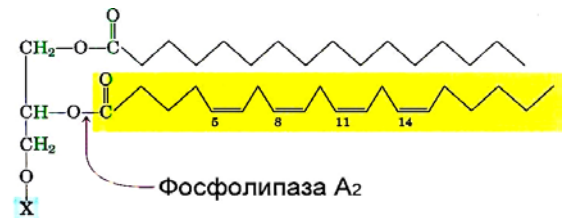
#### ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ

Близькі за біологічними функціями до гормонів фізіологічно активні сполуки, що також є гуморальними факторами регуляції, але синтезуються не в ендокринних залозах, а в спеціалізованих клітинах інших тканин (в лімфоїдній системі, лейкоцитах, сполучній тканині, шлунку, кишечнику, нервовій системі, нирках, міокарді тощо) носять назву **гормоноподібних сполук (гормоноїдів) або тканинних гормонів (гістогормонів)**. На відміну від «справжніх» гормонів, що характеризуються, передусім, дистантністю дії, гістогормони здійснюють свій вплив на контроль, регуляцію, модуляцію метаболічних і фізіологічних функцій чутливих біоструктур лише в місцях свого утворення («ізокринна», місцева дія).

Найбільш вивченими на даний час є наступні класи гормонів:

- фізіологічно активні ейкозаноїди
- гормони та медіатори імунної системи
- пептидні фактори росту (цитомедини, інтермедини)
- гастроінтестинальні гормони
- пептиди кінінової системи
- натрійуретичні пептиди серця та мозку
- нейромедіатори та опіодні пептиди.

**Ейкозаноїди** – це біологічно активні речовини, які синтезуються в багатьох клітинах із полієнових  $C_{20}$ -жирних кислот («ейкоза» – 20, *грец*) – ейкозатриєнової ( $C_{20:3}$ ,  $\omega$ -6) ейкозатетраєнової ( $C_{20:4}$ ,  $\omega$ 6) і ейкозопентаєнової ( $C_{20:5}$ ,  $\omega$ 3) кислот. Всі зазначені кислоти входять до складу гліцерофосфоліпідів мембран різних клітин.



Найбільш відома серед них – арахідонова (5,8,11,14-ейкозатетраєнова) кислота.

Під впливом асоційованої з мембраною фосфоліпази  $A_2$  полієнова жирна кислота відщеплюється від мембранного гліцерофосфоліпиду та використовується для синтезу ейкозаноїдів. за трьома основними напрямками:

циклооксигеназний шлях призводить до утворення простагландинів, простациклінів і тромбосанів

ліпооксигеназний шлях забезпечує синтез лейкотрієнів, ліпоксинів і гідроксиейкозатетраєноатів

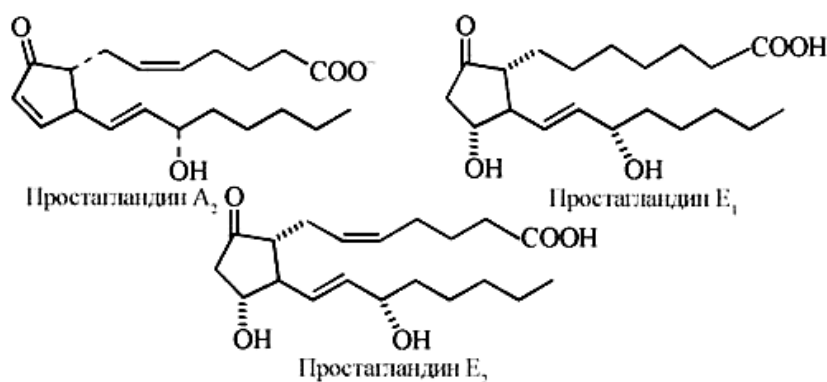
система окиснення за участі цитохрому P-450 бере участь в синтезі епоксидів.

Залежно від особливостей біосинтезу та хімічної структури, ейкозаноїди розподіляються на **простагландини** (і структурно близькі до них **простацикліни**), **тромбосани** та **лейкотрієни**, що відрізняються не лише будовою, а й спектрами біологічної дії.

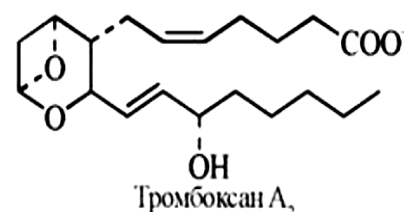
Простагландини вперше були виявлені в передміхуровій залозі (prostate gland – передміхурова залоза, англ), тому й одержали таку назву. згодом було виявлено, що вони знаходяться в усіх органах і тканинах, окрім еритроцитів.

Всі простагландини за структурою є 20-карбоновими лінійними сполуками з циклопентановим кільцем в середині молекули. Простагландини позначаються скорочено ПГ (PG – *англ.*) з додаванням заголовної літери латинського алфавіту (A, B, D, E, F, G, H, I), цифрового індексу, що вказує на кількість подвійних зв'язків у бічному ланцюзі, та (в деяких випадках) ще маленьких літер грецького алфавіту (позначає певний ізомер). Довжина бічних ланцюгів в більшості простагландинів складає до 8 вуглецевих атомів: Окремі представники простагландинів розрізняються наявністю та розташуванням кето- або гідроксильних груп в кільці або бічному ланцюзі та особливостями будови бічних ланцюгів ( $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_4$ ), зокрема наявністю в них подвійних зв'язків.

Кінцеві (біологічно активні) форми простагландинів за особливостями хімічної будови поділені на чотири групи (E, F, A, B). Кожна з груп, в свою чергу, розділена на підгрупи (позначаються цифрою-індексом, яка, як було зазначено, вказує на число подвійних зв'язків у молекулі – ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub> тощо).



**Тромбоксани** є також лінійними ненасиченими гідрокси похідними С<sub>20</sub>-карбонових жирних кислот, в структурі яких (на відміну від простагландинів) міститься шестичленний тетрагідропірановий цикл. В гетероциклі деяких біологічно активних форм тромбоксанів є додатковий внут-



рішній атом кисню. Найбільш значущими для організму є тромбоксан А2 та тромбоксан В2.

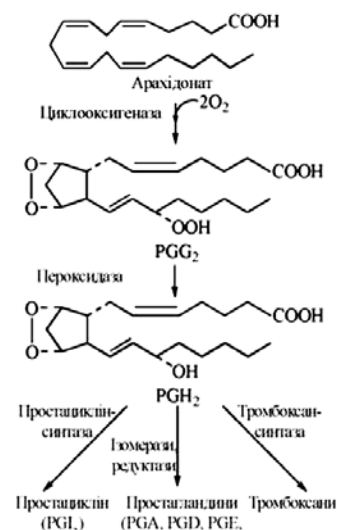
Назва цих біологічно активних речовин пов'язана з їх роллю в процесі згортання крові – вони активують тромбоцити та суттєво посилюють їх агрегацію (це досягається підвищенням рівня експресії глікопротеїнового рецепторного комплексу GP IIb/IIIa на мембранах тромбоцитів). Тромбоксани взаємодіють з рецепторами, пов'язаними з G білком (зокрема з Gq білком). Окрім цього, тромбоксани є вазоконстрикторами (підвищують артеріальний тиск).

Концентрація тромбоксанів знаходиться в рівновазі з рівнем їх функціонального антагоніста **простацикліну**, який синтезується в ендотелії кровоносних судин (переважно легневих). Простациклін знижує агрегацію тромбоцитів, викликає вазодилатацію та посилює антикоагулянтну дію гепарину. Його антиагрегаційна дія пов'язана з активацією аденілатциклази і підвищенням рівня цАМФ у тромбоцитах.

Важливим фактором, що впливає на співвідношення тромбоксанів і простациклінів, є вміст есенціальних полієнових вищих жирних кислот в їжі (передусім  $\omega$ 3-групи). При нестачі поліненасичених жирних кислот в їжі виникає зсув рівноваги в бік переважання активності тромбоксанів, що веде до підвищення в'язкості крові, утворення тромбів, спазму дрібних судин, підвищення артеріального тиску та порушення периферичного кровообігу. Надходження до клітин  $\omega$ 3-жирних кислот протистоїть цим патологічним зрушенням.



Біосинтез ейкозаноїдів розпочинається з вивільнення арахідонової кислоти. Під впливом гістаміну, комплексу антиген-антитіло, цитокінів, кінінів та інших факторів активуються фосфоліпази А<sub>2</sub> або комбінація фосфоліпази С та ДАГ-ліпази, які відщеплюють дану кислоту з положення С<sub>2</sub> мембранних фосфоліпідів.



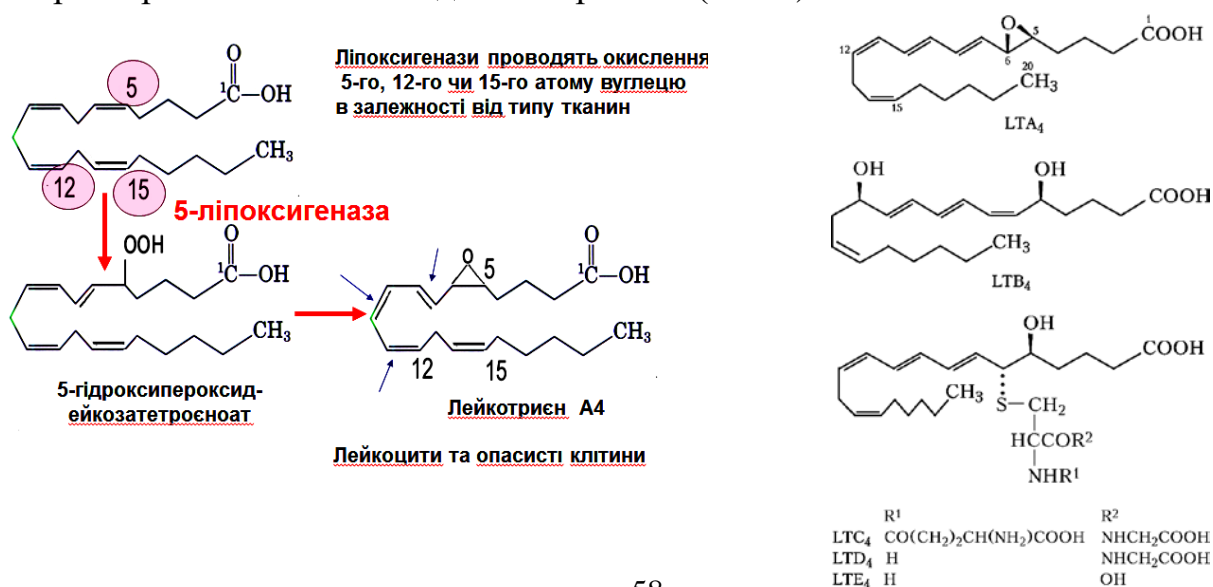
Наступним кроком є перетворення арахідонової кислоти на ендопероксидні проміжні продукти (ПГG<sub>2</sub> і ПГH<sub>2</sub>). Обидві реакції каталізуються поліферментним комплексом **простагландин-синтазою**, який складається із двох компонентів – **циклооксигенази** (ЦОГ) і **пероксидази**. В активному центрі ЦОГ міститься тирозин, а в активному центрі пероксидази – гем.

В організмі присутні два типи ЦОГ: ЦОГ-1 конститутивний фермент, який синтезується з постійною швидкістю, тоді як синтез ЦОГ-2 зростає під час запалення та індукується відповідними медіаторами – цитокінами. Обидва типи циклооксигеназ каталізують включення 4 атомів кисню в арахідонову кислоту з утворенням п'ятичленного кільця.

До утворення ПГH<sub>2</sub> шлях синтезу простагландинів, простациклінів та тромбоксанів спільний, а подальші перетворення специфічні для кожного типу клітин. Так наприклад, в тромбоцитах під впливом тромбоксансинтази з ПГH<sub>2</sub> утворюється тромбоксан А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>), який проявляє потужну вазоконстрикторну дію, а в клітинах ендотелію – простациклін (ПГI<sub>2</sub>), який навпаки – розширює судини.

**Лейкотрієни** також синтезуються з ейкозанових кислот. Виділяють 6 типів лейкотрієнів А, В, С, D, Е, F. Утворення лейкотрієнів відбувається переважно в клітинах крові – лейкоцитах різних класів, тромбоцитах, макрофагах. Виробляються вони протягом 5-10 хвилин головним чином базофілами та опасистими клітинами у відповідь на зв'язування антигену з антитілами класу імуноглобуліну E(IgE), фіксованими на спеціальних мембранних рецепторах цих клітин. Лейкотрієни відіграють провідну роль в реакціях запалення, активуючи відповідні реакції та запобігаючи хронізації вогнища. Так наприклад, вони стимулюють рухливість лейкоцитів, їх хемотаксис та міграцію у вогнище запалення. Крім того, лейкотрієни викликають скорочення мускулатури бронхів (причому в дозах у 100-1000 разів менших, ніж гістамін!), впливають на гемостаз, приймають участь в формуванні алергічних реакцій і імунних процесів.

Під дією залізовмісного ферменту **ліпоксигенази** з використанням молекули кисню арахідонова кислота окиснюється до гідропероксидейкозатетраєнової кислоти – метаболічного попередника біологічно активних лейкотрієнів. На відміну від простагландинів в їх структурі відсутні цикли (вони є лінійними молекулами), які мають три спряжені подвійні зв'язки (звідки назва «лейкотрієн»). В залежності від типу клітин ліпоксигенази діють на арахідонову кислоту в 5-, 12- та 15- положеннях. Так, наприклад, в поліморфноядерних лейкоцитах міститься в основному 5-ліпоксигеназа, в тромбоцитах – 12-ліпоксигеназа, в еозинофілах – 15-ліпоксигеназа. В лейкоцитах і опасистих клітинах 5-ГПЕТК перетворюється на епоксид-лейкотрієн А<sub>4</sub> (ЛТА<sub>4</sub>).



Інші типи лейкотрієнів (дивись схему справа) утворюються з ЛТА<sub>4</sub>: шляхом конденсації із трипептидом глутатионом ЛТА<sub>4</sub> утворює LTC<sub>4</sub>, а з нього синтезуються, відповідно, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub> (в результаті відщеплення однієї чи двох амінокислот, що входять до складу глутатиону).

Під дією епоксидгідроксилази в лейкоцитах і клітинах епітелію судин утворюється особлива форма лейкотриєну ЛТВ<sub>4</sub>. Стовбурові гематопоестичні клітини під його дією починають диференціювання з CFU-GEMM до CFU-GM. В-лімфоцити під впливом В4 диференціюються і в присутності інтерлейкіну 4 секретують IgE. Крім цього, він є ключовим компонентом Th2-відповіді, викликає утворення інтерлейкінів 4 і 5, активує проліферацію CD4<sup>+</sup>-клітин і інгібує ріст CD8<sup>+</sup>-клітин. Особливо важливий вплив ЛТВ<sub>4</sub> на нейтрофіли. Він активує їх транс міграцію (із залученням ендотеліоцитів), блокує клітинний апоптоз та індукує вивільнення секреторних гранул нейтрофілів, що пов'язано з утворенням активних форм кисню. Крім того, лейкотрієн В4 посилює фагоцитоз макрофагів та викликає вивільнення ними прозапальних цитокінів.

Синтезовані ейкозаноїди надходять із клітин в міжклітинне середовище і реалізують свої функції, взаємодіючи зі специфічними рецепторами мембран клітин-мішеней.

Період напівжиття ейкозаноїдів надзвичайно короткий, і тому свої ефекти вони реалізують як типові «гормони місцевої дії», впливаючи на метаболізм тих клітин, що їх синтезують (аутокринний механізм) та на оточуючі клітини (паракринний механізм).

Інактивація цих речовин відбувається дуже швидко (від кількох секунд до кількох хвилин) під дією відповідних ферментів, головним чином, під дією 15-гідроксипростагландин-дегідрогенази. Продукти перетворень ейкозаноїдів виводяться з сечею.

Глюкокортикоїди опосередковано, через синтез специфічних білків, пригнічують активність фосфоліпази А<sub>2</sub>, вивільнення арахідонової кислоти і, отже, утворення всіх типів ейкозаноїдів. На цьому засноване широке використання

кортизолу та його синтетичних аналогів (преднізолон, дексаметазон) для лікування запальних, аутоімунних та алергічних станів.

Нестероїдні протизапальні засоби (аспірин, індометацин, ібупрофен) інгібують циклооксигеназу, знижуючи таким чином синтез простагландинів та тромбоксанів. Тому вони широко застосовуються як протизапальні, жарознижувальні та анагетичні засоби, а також для профілактики тромбозів (аспірин).

**Цитокіни (лімфокіни)** – фізіологічно активні сполуки, що синтезуються в імунній системі, регулюють її активність та є носіями міжклітинних сигналів, забезпечуючи процеси міжклітинної взаємодії. Загалом, фізіологічну роль всіх цитокінів стосовно регуляції функцій організму можна розділити на чотири основні складові:

регуляція ембріогенезу, закладки та розвитку органів імунної системи

регуляція процесів регенерації пошкоджених тканин

регулювання відповідних захисних реакцій організму на місцевому і системному рівнях (від балансу цитокінів залежить ефективність протиінфекційного захисту в цілому, адже цілком очевидно, що проти позаклітинно-паразитуючих мікроорганізмів більш ефективною є специфічна гуморальна відповідь, а від внутрішньоклітинно-паразитуючих ефективніший клітинний захист).

контроль окремих фізіологічних функцій в нормі – проліферації та диференціювання окремих типів клітин протягом усього життя.

Хоча більшість цитокінів є типовими індукцйбельними медіаторами і не синтезуються клітинами за відсутності запальної реакції та імунної відповіді, деякі з них не потрапляють під це правило – вони синтезуються постійно, і у великих кількостях знаходяться в циркуляції, регулюючи проліферацію і диференціювання окремих типів клітин. Це, наприклад, фактор росту стовбурових клітин (ФРСК), колонієстимулюючий фактор для моноцитів/макрофагів (МКСФ), еритропоетин, тромбопоетин і ін.

На сьогоднішній день відомо близько 300 цитокінів. Вони продукуються активованими лімфоцитами та іншими імунокомпетентними клітинами і контролюють процеси дозрівання, функціонування, взаємодії між лімфоцитами та

іншими клітинними ефекторами імунітету. Також вони виділяються макрофагами, лейкоцитами, іншими клітинами крові та сполучної тканини, що беруть участь в реакціях імунітету та неспецифічної резистентності організму.

Аналогічну в певному сенсі функцію виконує виличкова залоза, яка секретує біологічно активні речовини (тимозини, тимопоетини, тимостимуліни тощо), що забезпечують дозрівання Т-лімфоцитів.

### Основні властивості цитокінів:

пептидна природа (за хімічною природою всі медіатори та гормони імунної системи є простими білками або глікопротеїнами. Як правило, їх молекулярна маса, не перевищує 30 кД).

характерна місцева (аутокринна та паракринна) дія

діють через мембранні рецептори

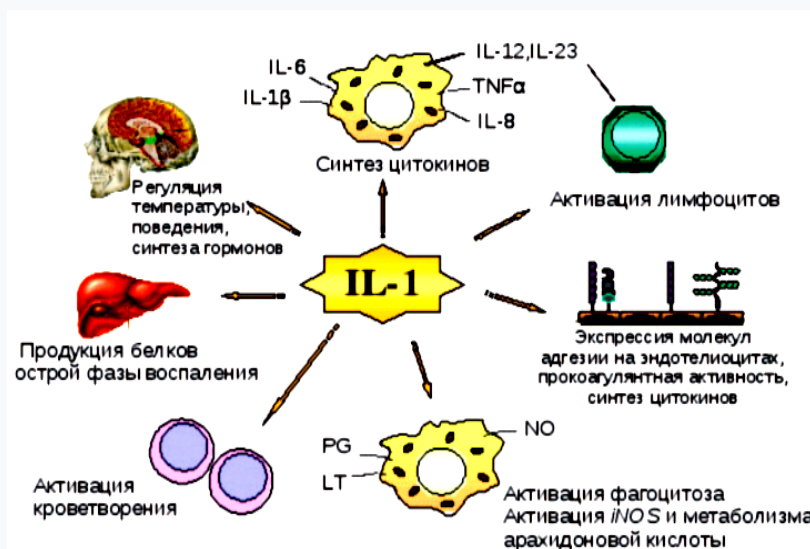
більшість з них синтезуються в процесі імунної відповіді і беруть участь в її регуляції на усіх етапах

появляють активність в дуже низьких (пікомолярних) концентраціях

дублюючий ефект (різні цитокіни можуть мати один і той же ефект або їх ефекти можуть певним чином перекриватись)

плейотропний ефект (один цитокін виконує кілька принципово різних функцій).

**Плейотропність** впливу є спільною рисою практично всіх цитокінів.



## Основні класи цитокінів

**1. Інтерлейкіни (IL)** – це ростові фактори імунної системи, що продукуються Т-лімфоцитами та макрофагами і стимулюють проліферацію лімфоцитів і деяких інших клітин організму. На даний час виділено близько чотирьох десятків інтерлейкінів, що розрізняються за структурою, фізико-хімічними властивостями та спектром біологічної активності. Інтерлейкіни мають цифрові позначення (IL-1 – IL-37), всі інші – літерні.

**2. Інтерферони** – білкові фактори, що синтезуються лімфоцитами та іншими клітинами організму при взаємодії з вірусами. Інтерферони є універсальними противірусними агентами, які активні відносно будь-яких вірусів, але мають видову специфічність. Взаємодіючи з інфікованими вірусами клітинами, інтерферони інгібують синтез вірусних білків, що призводить до блокування розмноження вірусу в зараженій клітині.

Розрізняють три типи інтерферонів, що продукуються різними клітинами:

IFN- $\alpha$  синтезуються переважно лейкоцитами крові

IFN- $\beta$  синтезуються фібробластами

IFN- $\gamma$  синтезуються Т- та В-лімфоцитами.

Це порівняно невеликі одноланцюгові поліпептиди з молекулярною масою від 16 до 20-25 кД. Інтерферони типу  $\alpha$  – це прості білки, а  $\beta$ - та  $\gamma$ -інтерферони – глікопротеїни.

Інтерферони в зараженій вірусом клітині експресують ген ферменту 2',5'-оліго-А-синтетази. Цей фермент утворює з молекул АТФ 2',5'-олігоаденілову кислоту – активатор РНК-ази I, яка розщеплює вірусні м-РНК та р-РНК, необхідні для трансляції вірусних білків. Також інтерферони активують протеїнкіназу, яка фосфорилує білковий фактор ініціації трансляції IF-2, що призводить до його інактивації та блоку рибосомального синтезу вірусних білків.

Таким чином, інтерферони – це група поліфункціональних білкових факторів з яскраво вираженою противірусною та протипухлинною дією. В основі їх ефектів лежать різноманітні впливи на процеси транскрипції і трансляції, проліферації і диференціювання, експресії мембранних антигенів тощо. Інтерферон

γ, крім того, відіграє важливу роль в імунорегуляції, будучи ключовим цитокіном клітинної імунної відповіді та інгібітором гуморальної імунної відповіді.

**3. Фактори некрозу пухлин (TNF)**, які отримали свою назву через те, що при введенні в організм спричиняють лізис певних типів злоякісних клітин. Розрізняють:

TNF-α (*кахектин*) – поліпептид з Мм 17 кД, що продукується моноцитами та макрофагами. Його головними біологічними ефектами є цитотоксична та цитостатична дія, а також індукція синтезу IL-1 та IFN-γ.

TNF-β (*лімфотоксин*) – білок з Мм 25 кД, продукується Т-лімфоцитами, спричиняє цитотоксичний ефект.

**4. Колонієстимулюючі фактори (КСФ)** – це глікопротеїни, що стимулюють ріст всіх гемопоетичних клітин на різних стадіях гемопоезу. Вони продукуються клітинами стромы кровотворних та лімфоїдних органів, а також моноцитами, активованими Т-лімфоцитами (хелперами) і макрофагами та ендотеліальними клітинами.

До даної групи входять три фактори, що підтримують *in vitro* формування колоній мієлоїдного та моноцитарного рядів, – ГМ-, Г- та М-КСФ. Фактично (за біологічними ефектами) до цієї групи мають бути віднесені й деякі інтерлейкіни (напр., IL-3, 7 та 11), що підкреслює умовність існуючої класифікації цитокінів. Причому в кожного з представників КСФ є свій пункт впливу. Так IL-3 є ростовим фактором для наймолодших кровотворних елементів; ГМ-КСФ підтримує проліферацію дещо більш диференційованих, хоча теж молодих клітин – спільних гранулоцитарно-макрофагальних попередників, молодих еритроїдних, еозинофільних і мегакаріоцитарних попередників; Г- та М-КСФ впливають відповідно на гранулоцитарний та моноцитарно-макрофагальний паростки кровотворення та активують зрілі клітини цих паростків. Їх загальний вплив на кровотворення здійснюється у тісному взаємозв'язку між собою та з іншими класами цитокінів. Так напр., ГМ-КСФ підвищує продукцію IL-1 макрофагами.

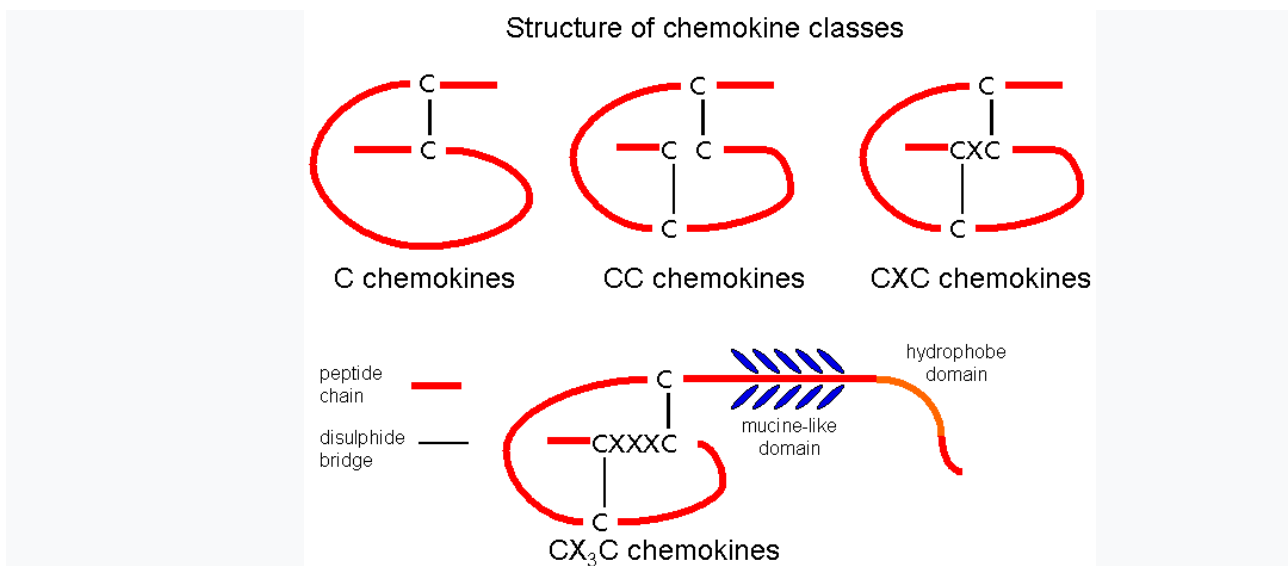
До тієї ж групи цитокінів відносять і еритропоетин, що продукується епітеліальними клітинами нирок у відповідь на гіпоксію та діє як лінійно-специ-

фічний фактор на певні стадії розвитку еритроїдних клітин. Хоча те, що він синтезується майже виключно епітеліальними клітинами нирок і безпосередньо не пов'язаний за походженням з імунною системою, ставить цей фактор дещо особняком по відношенню до інших колонієстимулюючих факторів.

**5. Трансформуючі фактори росту (ТФР)** – білки, що продукуються різними класами лімфоцитів, тромбоцитами, плацентою, деякими пухлинами. Вони стимулюють процеси проліферації фібробластів, синтезу колагену та фібрoneктину, беруть участь в ангіогенезі, загоюванні ран, але пригнічують проліферацію Т та В-лімфоцитів та активність цитотоксичних і кілерних клітин.

**6. Хемокіни** – це сімейство факторів з малою Мм (8-10 кДа), які віднесені до суперсімейства білків тромбоцитарного фактору 4 і регулюють імунозапальні реакції. Всі їх представники, яких налічується понад 60, мають декілька цистеїнових залишків, що утворюють дисульфідні внутрішньомолекулярні зв'язки.

В залежності від кількості N-кінцевих залишків цистеїну та їх взаємного розташування вони діляться на 4 групи – CX<sub>2</sub>C, CC, CX<sub>3</sub>C.



Запропоновані чисельні спроби класифікацій всіх цитокінів за різними параметрами: за будовою, за їх біохімічними та біологічними властивостями, за місцем синтезу, за механізмом дії, за типами рецепторів і т.д. Так наприклад, за



будовою цитокіни в залежності від довжини білкового ланцюга та співвідношення в ньому  $\alpha$ - та  $\beta$ -структур поділяють на:

цитокіни з коротким ланцюгом та чотирма  $\alpha$ -спіральними ділянками – IL-2,3,4,5,7,9,13 та 15; INF $\gamma$ ; M-CSF, GM-CSF

цитокіни з довгим ланцюгом та чотирма  $\alpha$ -спіральними ділянками – IL-6, LIF, IL-10, IL-11, онкостатин M, війковий нейротрофічний фактор

цитокіни, що мають довгий ланцюг та  $\beta$ -складчасту структуру – TNF- $\alpha$  та споріднені молекули, IL-1, IL-1R-антагоніст, TGF- $\beta$

цитокіни, що мають короткий ланцюг з  $\alpha$ - та  $\beta$ -ділянками – хемокіни

цитокіни з мозаїчною структурою – IL-12.

Безумовно, однією з найбільш важливих класифікацій цитокінів імунної системи є класифікація за механізмом дії, в якій всі вони умовно поділені на наступні групи:

1. **Прозапальні** (IL-1, IL-6, IL-12, TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , хемокіни – IL-8, моноцитарний хемотаксичний протеїн MCP-1 та ін.) продукуються та діють на імунокомпетентні клітини, ініціюючи запальну відповідь організму. Багато авторів зазначають, що їх рівень є відображенням активності та тяжкості патологічного процесу.

2. **Противапальні** (IL-4, IL-10, TGF $\beta$  та ін.) – регулюють специфічні імунні реакції та обмежують розвиток запалення.

3. **Регулятори** клітинного та гуморального імунітету (природного або специфічного), що володіють власними ефекторними функціями (протівірусними, цитотоксичними).

## **ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Загальна характеристика, класифікація, роль тканинних гормонів.

2. Ейкозаноїди: шляхи та локалізація синтезу, механізм дії, біохімічні ефекти. Використання лікарських препаратів в регуляції обміну ейкозаноїдів (аспірин та інші нестероїдні протизапальні засоби).

3. Медіатори й гормони імунної системи (цитокіни, інтерферони): хімічна природа, локалізація синтезу, механізм дії, біохімічні ефекти.

## **МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ**

1. Підберіть назву до жирної кислоти, яка містить зазначену кількість атомів карбону та подвійних зв'язків – 18:3

- A. арахідонова
- B. стеаринова
- C. пальмітинова
- D. ліноленова
- E. олеїнова

2. Укажіть, який фермент бере участь в вивільненні полієнових кислот з мембранних фосфоліпідів:

- A. Фосфоліпаза C
- B. Фосфоліпаза A<sub>1</sub>
- C. Тригліцеридліпаза
- D. Фосфоліпаза A<sub>2</sub>
- E. Фосфоліпаза D

3. Для профілактики атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та порушень мозкового кровообігу людина повинна одержувати на добу 2-6 г незамінних поліненасичених жирних кислот. Ці кислоти необхідні для синтезу:

- A. Простагландинів
- B. Жовчних кислот
- C. Стероїдів
- D. Вітамінів групи D
- E. Нейромедіаторів

4. Глюкокортикоїди володіють протизапальною активністю. Це пов'язане зі збільшенням за їх участю синтезу специфічних білків, які пригнічують активність фосфоліпази А<sub>2</sub>. Яка сполука вивільняється в результаті дії цієї фосфоліпази та є попередником прозапальних речовин?

- A. Арахідонова кислота
- B. Діацилгліцерол
- C. Фосфоінозитол
- D. Фосфатидна кислота
- E. Фосфохолін

5. Пацієнтові при атеросклерозі та загрозі утворення тромбів профілактично призначають аспірин (ацетилсаліцилову кислоту). Біохімічною основою терапевтичного ефекту препарату є пригнічення синтезу:

- A. Тромбоксанів
- B. Арахідонової кислоти
- C. Лейкотриєнів
- D. Фосфоліпідів
- E. Холестеролу

6. Аутокринна дія цитокінів – це:

- A. цитокін досягає клітини-мішені, циркулюючи в крові
- B. цитокін досягає клітини-мішені, циркулюючи в лімфі
- C. цитокін впливає на клітини, розміщені поряд
- D. цитокін впливає на саму клітину, що його секретувала
- E. всі відповіді вірні

7. Паракринна дія цитокінів – це:

- A. цитокін досягає клітини-мішені, циркулюючи в крові
- B. цитокін досягає клітини-мішені, циркулюючи в лімфі
- C. цитокін впливає на клітини, розміщені поряд
- D. цитокін впливає на саму клітину, що його секретувала
- E. всі відповіді вірні

8. Ендокринна дія цитокінів – це:

- A. цитокін досягає клітини-мішені, циркулюючи в крові
- B. цитокін досягає клітини-мішені, циркулюючи в лімфі
- C. цитокін впливає на клітини, розміщені поряд
- D. цитокін впливає на саму клітину, що його секретувала
- E. всі відповіді вірні

9. У хворого Л., 45 років, після трансплантації нирки діагностований синдром повільного відторгнення трансплантату. Які фактори беруть основну участь в його формуванні і визначаються при імунодіагностиці ?

- A В-лімфоцити
- B Т-лімфоцити
- C Інтерферони
- D Цитокіни
- E Базофіли

10. У жінки 21 років у серпні-вересні виникає риніт, кон'юнктивіт, приступи задухи. При шкірному тестуванні виявлена гіперчутливість до пилку амброзії. Який інтерлейкін має вирішальне значення в синтезі антитіл, що обумовлюють захворювання?

- A IL1
- B IL2
- C IL3
- D IL4
- E IL6

#### МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Укажіть органи-мішені для гормону кортикотропіну:

- A. Аденогіпофіз
- B. Щитовидна залоза
- C.  $\beta$ -Клітини острівців Лангерганса
- D. Корковий шар наднирників
- E. Мозковий шар наднирників

2. Укажіть амінокислоту, з якої синтезуються гормони-катехоламіни:

- A. Лізин
- B. Тирозин
- C. Треонін
- D. Триптофан
- E. Глутамінова кислота

3. Укажіть метаболіт, що є попередником стероїдних гормонів:

- A. Ацетил-КоА
- B. Малоніл-КоА
- C. Холестерин
- D. Левулінова кислота
- E. Тирозин

4. Укажіть форму інсуліну, яка активна тільки в жировій тканині:

- A. Вільна
- B. Зв'язана
- C. Некон'югована
- D. А-ланцюг
- C. В-ланцюг

5. Укажіть, наявність якої хімічної групи в молекулі альдостерону відрізняє його від інших мінералокортикоїдів:

- A. Метильна група біля 13 вуглецевого атому
- B. Альдегідна група біля 13 вуглецевого атому
- C. Гідроксигрупа біля 7 вуглецевого атому
- D. Кето-група біля 2 вуглецевого атому
- E. Аміногрупа в 17 положенні

6. Укажіть гормон, що забезпечує гіпокальціємію і гіпофосфатемію:

- A. Тироксин
- B. Інсулін
- C. Кортизол
- D. Кальцитонін
- E. Прогестерон

7. Укажіть хімічну природу рилізінг-факторів:

- A. Низькомолекулярні пептиди
- B. Прості білки
- C. Складні білки
- D. Стероїди
- E. Похідні амінокислот

8. Укажіть ефект, до якого призводить взаємодія адреналіну з  $\beta$ -адрено-рецептором плазматичної мембрани клітини-мішені:

- A. Пряме фосфорилювання протеїнкінази
- B. Активація аденілатциклази
- C. Пряма активація  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази
- D. Активація фосфодіестерази
- E. Пряма активація кінази фосфорилази

9. Укажіть, які жіночі статеві гормони, крім естрогенів, синтезуються організмом:

- A. Андрогени
- B. Мінералокортикоїди
- C. Глюкокортикоїди
- D. Простагландини
- E. Прогестини

10. Укажіть гормони, які після синтезу не надходять у загальний кровобіг:

- A. Тиреоїдні гормони
- B. Стероїдні гормони
- C. Рилізінг-фактори
- D. Тропні гормони
- E. Інсулін

11. Укажіть залозу, у якій секретується гормон тимопоетін:

- A. Наднирники
- B. Яєчники
- C. Сем'яники
- D. Тимус
- E. Гіпофіз

12. Укажіть гормон, що синтезується в гіпоталамусі і накопичується у нейрогіпофізі:

- A. Тиреотропний
- B. Вазопресин
- C. Паратгормон
- D. Тироксин
- E. Прогестерон

13. Укажіть залозу, що має змішану секрецію:

- A. Щитовидна залоза
- B. Наднирники
- C. Гіпофіз
- D. Паращитовидна залоза
- E. Підшлункова залоза

14. Укажіть білок колоїду щитовидної залози, який приймає участь у біосинтезі тиреоїдних гормонів:

- A. Тиреоальбумін
- B. Тиреокальцитонін
- C. Йодтиреоглобулін
- D. Тиреоліберин
- E. Тиреостатин

15. Укажіть гормон, що синтезується в середній частині гіпофізу:

- A. Тиреотропний
- B. Меланоцитстимулюючий
- C. Фолікулостимулюючий
- D. Окситоцин
- E. Інсулін

16. Укажіть клас складних білків, що виконують в організмі функцію рецепторів:

- A. Ліпопротеїни
- B. Фосфопротеїни
- C. Нуклеопропротеїни
- D. Глікопротеїни
- E. Хромопротеїни

17. Укажіть хімічні групи, що відрізняють молекули андрогенів від естрогенів:

- A. Дві ангулярні метильні групи
- B. SH-група
- C. Гідроксигрупа
- D. Метильна група
- E.  $\alpha$ -Аміногрупа



18. Укажіть, до якого класу хімічних сполук відносяться гормони виличкової залози:

- A. Амінокислоти
- B. Низькомолекулярні пептиди
- C. Прості білки
- D. Стероїди
- E. Складні білки

19. Укажіть механізм переходу проінсуліну в активну форму:

- A. Відщеплення С-пептиду
- B. Окислення С-кінцевих амінокислот
- C. Відщеплення нонапептиду-інгібітору
- D. Приєднання кофактора
- E. Утворення комплексу з іонами металу

20. Укажіть тропний гормон, який впливає на усі клітини організму:

- A. СТГ
- B. АКТГ
- C. ТТГ
- D. Вазопресин
- E. МСГ

21. Укажіть речовину, що є попередником усіх простагландинів:

- A. Холестерин
- B. Вітамін D
- C. Арахідонова кислота
- D. Тирозин
- E. Сфінгомієлін

22. Укажіть локалізацію в клітині рецепторів до тиреоїдних гормонів:

- A. Цитозоль
- B. ЕПР
- C. Плазматична мембрана
- D. Мітохондріальна мембрана
- E. Мітохондріальний матрикс

23. Укажіть найактивніший з йодтиронінів:

- A. Дійодтиронін
- B. Трийодтиронін
- C. Тетрайодтиронін
- D. Йодтиреоглобулін
- E. Монойодтирозін

24. Укажіть мембранний фермент, що активується АКТГ у клітині-мішені:

- A. Протеїнкіназа
- B. Фосфодіестераза
- C. Фосфорилаза
- D. Аденілатциклаза
- E. Тригліцеридліпаза

25. Укажіть тропний гормон, що утворюється разом з АКТГ із загального попередника і має жиромобілізуючу дію на організм:

- A. Тиротропін
- B.  $\beta$ -Ліпотропін
- C. Соматотропін
- D. Фолітропін
- E. Лактотропін

26. Укажіть білковий гормон, недостатність якого в організмі викликає тетанічні судоми на тлі різкого зниження концентрації кальцію:

- A. Інсулін
- B. Тироксин
- C. Паратгормон
- D. Вазопресин
- E. Адреналін

27. Укажіть гормон, що є синтетичним естрогеном і не руйнується при пероральному введенні;

- A. Естріол
- B. Естрон
- C. Естрадіол
- D. Сінестрол
- E. Гідроксіестрон

28. Укажіть гормон гіпофізу, який стимулює розвиток молочних залоз та лактацію:

- A. Лактотропний
- B. Ліпотропний
- C. Соматотропний
- D. Тиреотропний
- E. Кортикотропний

29. Укажіть кінцевий продукт обміну кортикостероїдів, визначення якого в сечі має діагностичне значення:

- A. 11-Дезоксикортизол
- B. 18-Оксипрегнанелон
- C. 17-Кетостероїди
- D. 17-Оксипрегненолон
- E. 21-Дезоксикортизол

30. Укажіть властивість, що відрізняє справжні гормони від гормоноподібних сполук:

- A. Специфічність
- B. Активність
- C. Дистантність
- D. Циркадність
- E. Термолабільність

31. Укажіть обов'язковий компонент клітини-мішені, потрібний для взаємодії з гормоном:

- A. Модулятор
- B. Індуктор
- C. Інгібітор
- D. Рецептор
- E. Рилізінг-фактор

32. Укажіть іон металу, що виконує у клітині функцію вторинного месенджеру:

- A.  $\text{Fe}^{+3}$
- B.  $\text{Ca}^{+2}$
- C.  $\text{Na}^{+}$
- D.  $\text{Mg}^{+2}$
- E.  $\text{Mn}^{2+}$

33. Укажіть клас рецепторів, при взаємодії з якими адреналін має "швидкі" ефекти:

- A. Іонотропний
- B. Метаботропний
- C. Цитозольний
- D. Протонофорний
- E. Соматотропний

34. Укажіть локалізацію в клітині G-білку:

- A. Зовнішня поверхня плазматичної мембрани
- B. Внутрішня поверхня плазматичної мембрани
- C. Мітохондріальні мембрани
- D. Цитозоль
- E. Мітохондріальний матрикс

35. Укажіть індекс G-білку, що активує аденілатциклазу:

- A. I
- B. A
- C. K
- D. S
- E. Q

36. Укажіть назву речовини, що виконує функцію первинного месенджера:

- A. Протонофор
- B. Інгібітор
- C. Вітамін
- D. Гормон
- E. Циклічний нуклеотид

37. Укажіть назву гормонів гіпоталамусу, що сприяють звільненню гормонів аденогіпофізу:

- A. Тропні гормони
- B. Статини
- C. Ліберини
- D. Промотори
- E. Кініни

38. Укажіть гормон, який має з тиреотропіном однакові  $\alpha$ -субодиниці та різні  $\beta$ -субодиниці:

- A. Соматотропін
- B. Лютропін
- C. Корткотропін
- D. Пролактин
- E. Соматомедин

39. Укажіть гормон, рецептори до якого локалізовані на плазматичних мембранах клітин яєчників:

- A. СТГ
- B. АКТГ
- C. ЛГ
- D. ТТГ
- E. МСГ

40. Укажіть гормон, що стимулює біосинтез тестостерону з холестерину, рецептори до якого локалізовані в інтерстиціальних клітинах Лейдига:

- A. ЛГ
- B. СТГ
- C. МСГ
- D. ТТГ
- E. АКТГ

41. Укажіть гормон, попередником якого є АКТГ:

- A. ТТГ
- B. СТГ
- C. ЛГ
- D. ФСГ
- E.  $\alpha$ -МСГ

42. Укажіть гормон-інгібітор вивільнення гіпофізом АКТГ:

- A. Тироксин
- B. Кортизол
- C. Інсулін
- D. Глюкагон
- E. Пролактин

43. Укажіть нейропептиди, що мають анальгезуючу дію:

- A. Катехоламіни
- B. Простагландини
- C. Ендорфіни
- D. Прогестіни
- E. Тиреоїди

44. Укажіть амінокислоту, що перетворюється в меланін під дією меланоцит-стимулюючого гормону:

- A. Триптофан
- B. Тирозин
- C. Треонін
- D. Цистеїн
- E. Лізин

45. Укажіть білок, у комплексі з яким транспортуються з гіпоталамусу до гіпофізу окситоцин і вазопресин:

- A. Феритин
- B. Альбумін
- C. Транскортин
- D. Нейрофізін
- E. Еритропоетин

46. Укажіть гормон, порушення синтезу якого в гіпоталамусі призводить до цукрового діабету:

- A. Інсулін
- B. Вазопресин
- C. Глюкагон
- D. Кортизол
- E. Окситоцин

47. Укажіть тип клітин островкового апарату підшлункової залози, що забезпечує синтез соматостатину:

- A.  $\delta$ -Клітини
- B.  $\alpha$ -Клітини
- C.  $\beta$ -Клітини
- D. F-Клітини
- E. g-Клітини

48. Укажіть гормон підшлункової залози, що володіє контрінсулярною активністю:

- A. Вазопресин
- B. Сінестрол
- C. Тироксин
- D. Адреналін
- E. Глюкагон

49. Укажіть місце синтезу секретину і соматостатину:

- A. Щитовидна залоза
- B. Гіпофіз
- C. Тонкий кишечник
- D. Наднирники



Е. Статеві залози

50. Укажіть гормон, який активує секрецію соляної кислоти в шлунку:

А. Секретин

В. Гастрин

С. Вазопресин

Д. Холецистокінін

Е. Соматомедин

51. Укажіть ефект дії холецистокініну 8:

А. Почуття голоду

В. Спрага

С. Сонливість

Д. Почуття ситості

Е. Нудота

52. Укажіть метаболіти панкреатичного соку, секрецію яких стимулює секретин:

А. Соляна кислота

В. Луг

С. Бікарбонати

Д. Жовчні кислоти

Е. Аміак

53. Укажіть причину виникнення ендемічного зобу:

А. Надлишок йоду у продуктах харчування

В. Недолік йоду у питній воді і продуктах харчування

С. Недолік  $\text{Ca}^{2+}$  у м'язовій тканині

Д. Надлишок  $\text{Ca}^{2+}$  у м'язовій тканині

Е. Недолік фосфору у тканинах

54. Укажіть гормон, що має властивості медіатору:

- A. Кортизол
- B. Вазопресин
- C. Секретин
- D. Норадреналін
- E. Тироксин

55. Укажіть попередник синтезу норадреналіну в нейронах:

- A. Триптофан
- B. Дофамін
- C. Гістидин
- D. Пролін
- E. Лізин

56. Укажіть мітохондріальний фермент, що розщеплює адреналін до альдегіду:

- A. Дегідрогеназа
- B. Оксидаза
- C. Цитратсинтаза
- D. Амінотрансфераза
- E. Лігаза

57. Укажіть епіфізарний гормон-похідний триптофану, синтез якого інгібується яскравим світлом:

- A. Мелатонін
- B. Епінефрин
- C. Дофамін
- D. Енкефалін
- E. Норадреналін

58. Укажіть антиоксидант гормональної природи:

- A. Норадреналін
- B. Енкефалін
- C. Мелатонін
- D. Епінефрин
- E. Дофамін

59. Укажіть функціональну групу, характерну для молекул тестостерону і кортикостероїдів:

- A. Альдегідна
- B. Кетонна
- C. Гідроксильна
- D. Аміногрупа
- E. Карбоксильна

60. Укажіть найбільш активний естроген:

- A. Естріол
- B. Сінестрол
- C. Естрадіол
- D. Естрон
- E. Прогестерон

61. Укажіть сполуку, яка містить найбільшу кількість йоду:

- A. Тиреоглобулін
- B. Дійодтиронін
- C. Монойодгістидин
- D. Тироксин
- E. Тирозин

62. Укажіть гормон, що входить до складу тиреоглобуліну:

- A. Трийодтиронін
- B. Тиротропін
- C. Тироліберин
- D. Тирозин
- E. Трийодтирооцтова кислота

63. Укажіть синтетичний гормон, що володіє естрогенною дією:

- A. Соматотропін
- B. Тироліберин
- C. Вазопресин
- D. Адреналін
- E. Сінестрол

64. Укажіть гормон, що стимулює розвиток вторинних статевих ознак у чоловіків:

- A. Тестостерон
- B. Андростерон
- C. Естрадіол
- D. Андростендіол
- E. Еквілін

65. Укажіть гормон, що підсилює біосинтез ДНК, РНК, білка:

- A. Вазопресин
- B. Гістамін
- C. Серотонін
- D. Соматотропін
- E. Тиротропін

66. Укажіть хімічні сполуки, до яких відноситься ренін:

- A. Гормони

- В. Вітаміни
- С. Ферменти
- Д. Вуглеводи
- Е. Медіатори

67. Укажіть місце синтезу реніну в організмі:

- А. Нирки
- В. Печінка
- С. Серце
- Д. Шлунок
- Е. Кишечник

68. Укажіть гормон, який стимулює секрецію альдостерону:

- А. Ангіотензиноген
- В. Ангіотензин II
- С. Окситоцин
- Д. Ренін
- Е. Соматостатин

69. Укажіть основний гормональний продукт клітин клубочкової зони кори наднирників:

- А. Гідрокортизон
- В. Тестостерон
- С. Естрадіол
- Д. Кортизол
- Е. Альдостерон

70. Укажіть неактивну форму прогестерону, яка екскретується з сечею у вигляді ефіру:

- А. Альдостерон

- В. Кортикотропін
- С. Прегнандіол
- Д. Естрадіол
- Е. Гідрокортизон

71. Укажіть самий могутній мінералокортикоїд організму:

- А. Альдостерон
- В. Дезоксикортикостерон
- С. Гідрокортизон
- Д. Тестостерон
- Е. Естріол

72. Укажіть іон металу, який при недостатності альдостерону не реабсорбується з первинної сечі нирковими каналцями:

- А.  $Zn^{2+}$
- В.  $Mg^{2+}$
- С.  $Ca^{2+}$
- Д.  $Na^{+}$
- Е.  $Fe^{3+}$

73. Укажіть октапептид, який володіє найбільшою судинозвужувальною активністю в артеріолах:

- А. Ангіотензин II
- В. Окситоцин
- С. Ренін
- Д. Тироксин
- Е. Адреналін

74. Укажіть найбільш сильний стимулятор синтезу альдостерону:

- А. Соматотропін

- В. Тиреотропін
- С. Ангіотензиноген
- Д Кортикотропін
- Е. Ренін

75. Укажіть білок-переносник кортизолу в крові:

- А. Тиреотропін
- В. Тиреоліберин
- С. Йодтиреоглобулін
- Д. Трийодтиронін
- Е. Транскортин

76. Укажіть гормон гіпофізу:

- А. Тиреотропін
- В. Соматомедин
- С. Тиреоліберин
- Д. Інсулін
- Е. Секретин

77. Укажіть гормон гіпоталамусу:

- А. Соматотропін
- В. Тиреотропін
- С. Тироксин
- Д. Ангіотензин
- Е. Соматостатин

78. Укажіть гормон паращитовидної залози:

- А. Кальцитонін
- В. Еритропоетин
- С. Альдостерон

D. Паратгормон

E. Окситоцин

79. Укажіть гормон щитовидної залози:

A. Ангіотензин

B. Інсулін

C. Кальцитонін

D. Секретин

E. Енкефалін

80. Укажіть патологію, при якій у чоловіків екскреція 17-кетостероїдів із сечею різко знижена, а в жінок практично не спостерігається:

A. Діабет

B. Хвороба Аддисона

C. Хвороба Гірке

D. Хвороба Грейвса

E. Хвороба Паркінсона

81. Укажіть групу гормонів, які володіють протизапальною, антиалергічною й антиімунною активністю:

A. Глюкокортикоїди

B. Мінералокортикоїди

C. Тиреоїди

D. Катехоламіни

E. Ліберини

82. Укажіть гормони, циркадність дії яких залежить від місячних ритмів:

A. Глюкокортикоїди

B. Мінералокортикоїди

C. Опіоїди



D. Статеві гормони

E. Катехоламіни

83. Укажіть неактивну форму прогестерону, яка екскретується із сечею у вигляді ефіру з глюкуроною кислотою:

A. Прегнандіол

B. Естрадіол

C. Холестерол

D. Естріол

E. Альдостерон

84. Укажіть фармацевтичний препарат, що використовується при лікуванні раку молочної залози:

A. Сінестрол

B. Прогестерон

C. Тестостерон-пропіонат

D. Кальцію глюконат

E. Гідрокортизон

85. Укажіть гормон виделочкової залози:

A. Секретин

B. Гастрин

C. Окситоцин

D. Тімопоетин

E. Тироксин

86. Укажіть залозу, гормони якої беруть участь у формуванні лімфоїдної тканини:

A. Гіпофіз

B. Гіпоталамус

- C. Тімус
- D. Наднирники
- E. Паращитовидна залоза

87. Укажіть причину виникнення мікседеми:

- A. Гіпертиреоз
- B. Гіпотиреоз
- C. Гіпокальціємія
- D. Гіперальдостеронемія
- E. Гіперплазія наднирників

88. Укажіть гормон, недостатність якого призводить до гіпофізарного нанізму (карликовості):

- A. СТГ
- B. ТТГ
- C. Тироксин
- D. АКТГ
- E. Кальцитонін

89. Укажіть захворювання, для лікування якого необхідне збільшення в їжі йоду:

- A. Мікседема
- B. Кретинізм
- C. Ендемічний зоб
- D. Гіпертиреоз
- E. Акромегалія

90. Укажіть гормон, що стимулює скорочення жовчного міхура і секрецію панкреатичних ферментів:

- A. Секретин

- В. Гастрин
- С. Холецистокинін
- Д. Окситоцин
- Е. Кальцитонін

91. Укажіть катехоламін, концентрація якого в нейронах головного мозку перевершує концентрацію адреналіну у десятки разів:

- А. Дофамін
- В. ДОФА
- С. Норадреналін
- Д. Серотонін
- Е. Тирозин

92. Укажіть тип адренорецептора, взаємодія якого з норадреналіном активує аденілатциклазу:

- А. Альфа
- В. Бета
- С. Гамма
- Д. Дельта
- Е. Каппа

93. Укажіть місце синтезу гормону мелатоніну:

- А. Гіпоталамус
- В. Гіпофіз
- С. Наднирники
- Д. Епіфіз
- Е. Тімус

94. Укажіть лікарський препарат-антагоніст  $H_1$ -рецепторів гістаміну:

- А. Тавегіл

- В. Етазол
- С. Аскорутин
- Д. Тетрациклін
- Е. Аспірин

95. Укажіть кількість вуглецевих атомів, яка характерна для групи естрогенів:

- А. 15
- В. 16
- С. 17
- Д. 18
- Е. 19

96. Укажіть кількість вуглецевих атомів, що входять у молекулу кортикостероїдів:

- А. 20
- В. 21
- С. 22
- Д. 23
- Е. 24

97. Укажіть фермент, інгібування якого пов'язане з протизапальними ефектами глюкокортикоїдів:

- А. Аденілатциклаза
- В. Фосфодіестераза
- С. Фосфоліпаза А<sub>2</sub>
- Д. Протеїнкіназа
- Е. Тригліцеридліпаза

98. Укажіть назву патології, що викликана аномальним збільшенням концентрації кортизолу в організмі:

- A. Хвороба Вільсона
- B. Хвороба Адисона
- C. Хвороба Паркінсона
- D. Хвороба Іценко-Кушинга
- E. Хвороба Боткіна

99. Укажіть місце синтезу натрійуретичного гормону:

- A. Передсердя
- B. Наднирники
- C. Гіпоталамус
- D. Гіпофіз
- E. Нирки

100. Укажіть локалізацію незворотної біотрансформації естрогену в естріол:

- A. Нирки
- B. Печінка
- C. Наднирники
- D. Яєчники
- E. Гіпофіз

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### *Основна:*

1. Губський Ю. І. Біологічна хімія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Ю.І. Губський. - 2-е вид. - Вінниця : Нова книга, 2016. - 664 с.
2. Клінічна біохімія : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків [та ін.]; за ред. О.Я. Склярова. - Київ : Медицина, 2014. - 432 с.
3. Клінічна біохімія : навч. посіб. / за ред. О.П. Тимошенка. - 2-ге вид. - Київ : Професіонал, 2015. - 288 с.
4. Біологічна хімія : підручник для студентів / за ред. проф. Л. М. Вороніної. - Харків : Основа, 2010. - 608 с.

### *Допоміжна:*

1. Скляров О. Я. Біологічна хімія : підруч. для студ. стомат. ф-тів вищ. мед. навч. закл. освіти III-IV рівнів акредитації / О. Я. Скляров, Н. В. Фартушок, Т. І. Бондарчук. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2015. - 706 с.
2. Клінічні лабораторні методи дослідження : навч. посіб. / І. А. Зупанець, В. Ф. Москаленко, С. В. Місюрьова [та ін.] ; за ред. І. А. Зупанця, В. Ф. Москаленка. - 2-е вид., переробл. та доп. . - Х. : Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2015. - 177 с.