

**О. Ю. ЧУМАЧЕНКО**  
**О.Г. РЕДЬКА**

# СПОРТ ТА СТРЕС



**О.Ю.ЧУМАЧЕНКО**  
**О.Г. РЕДЬКА**

# **СПОРТ ТА СТРЕС**

**МНУ**  
**імені В.О.Сухомлинського**  
**2019**

УДК 576.31:591.481.2

ББК 28.8

Ч-63

Монографія рекомендована до друку вченою радою  
Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського  
(протокол № від \_\_\_ \_\_\_\_\_ 2019 р.)

Р е ц е н з е н т и:

*Ю.В. Тупєєв*, заслужений тренер України,  
кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент  
(Миколаївський національний університет імені В.О.Сухомлинського)

*В.М. Деркач*, заслужений тренер України з легкої атлетики  
(МСДЮСШОР Миколаїв)

*С.С.Крамаренко* – доктор біологічних наук, доцент  
(Миколаївський Національний аграрний університет)

**Чумаченко О.Ю.**

**Ч - 63** Спорт та стрес – Миколаїв: МНУ, 2019. – 210 с.

У монографії узагальнено сучасні дані про нейроендокринні механізми стресу під дією фізичних навантажень. Висвітлюються питання онтогенетичного аспекту стресу, будови та ролі гіпоталамуса, епіфіза, гіпофіза та наднирників при стресі різного походження. Розкриваються основні форми порушень систем організму.

Книга може бути корисною для біологів, фізіологів, ендокринологів, аспірантів, магістрантів і студентів напряму фізична культури та спорт.

Бібліограф.: с. 200-209 (163 назви).

УДК 576.31:591.481.2

ББК 28.8

© Чумаченко О.Ю., Редька О.Г. 2019

© Миколаївський національний університет  
імені В.О.Сухомлинського, 2019

## ВСТУП

"Ніщо так не виснажує здоров'я, як фізичне бездіяльність" - сказав Арістотель.

Тіло людини - дивовижний механізм! У ньому відбувається безліч відмінно координованих явищ. Вони забезпечують безперервне здійснення складних функцій, таких, як зір, дихання, слух, обробка інформації, без вашого свідомого зусилля.

Якщо ви встанете, вийдете на вулицю і почнете бігати підтюпцем навколо житлового масиву, в дію придуть майже всі системи вашого організму, дозволяючи легко перейти від стану спокою до стану фізичного навантаження. Якщо ви будете щодня займатися, таким чином, і поступово збільшувати тривалість та інтенсивність бігу підтюпцем, ваш організм адаптується і ваша робота стане більш ефективною.

Відомо, що стресори викликають стереотипову, автоматизовану відповідь, починаючи з активації гіпоталамуса, підвищення активності гіпофіза, епіфіза і наднирників з одночасним включенням симпатичного відділу автономної нервової системи.

Однак, відносно того, як стресовий фактор досягає гіпоталамуса, серед дослідників немає єдиної точки зору. Деякі автори вважають [12, 49, 92], що стресор через відповідні аналізаторні структури впливає на кору головного мозку. Далі через таламус сигнал надходить до гіпоталамуса і паралельно – в ретикулярну формацію, яка є «зв'язуючою ланкою» між розумом і тілом. В такому випадку фізичний за природою стресор, також як і психологічний, може впливати на когнітивні процеси, запускаючи одні й ті ж психофізіологічні механізми, незалежно від природи стресора.

В той же час, існують також дані про те, що інформація про стресор, що сприймається зором, поступає прямо до гіпоталамуса по спеціальному зоровому тракту [117, 149].

В будь-якому випадку ні у кого не викликає сумніву, що ретикулярна формація, гіпоталамус, епіфіз, гіпофіз і лімбічні

структури мозку приймають безпосередню участь в розвитку стресової реакції. В усвідомленні стресора та формуванні необхідної адекватної реакції приймає участь весь мозок, включаючи і автономну нервову систему. При цьому, мозок виступає як частина цілісної нейроендокринної системи, який керує нашою психікою і поведінкою.

У сучасних роботах розвиваються нові уявлення про нейрогормональні механізми стресу і пептидну регуляцію дистресових станів [141].

Звісно, що Г. Сельє недооцінював або взагалі ігнорував роль ЦНС у виникненні стресової реакції, а основний акцент у вивченні стресу робив на дослідження механізмів дистресу, а також особливості вегетативної і гормональної регуляції.

Після видання робіт У. Кеннона (в 20 рр. ХХ століття) почалось формування розуміння, що керуючою ланкою при стресі є нейроендокринна система, в якій деякі нейрони ЦНС виконують нейроендокринні функції.

Анохін П.К., Симонов П.В., Судаков К.В. [18, 19] і багато інших дослідників стали звертати увагу на важливу роль ЦНС у розвитку як стресу, так і дистресових станів та пов'язаних з ними психосоматичних захворювань.

Сьогодні відомо, що основні структури мозку, які беруть участь у розвитку стресу це: лобова кора, лімбічні структури, вегетативний компонент, реалізуючи його через гіпоталамус, епіфіз, гіпофіз і центри довгастого мозку.

В роботах Симонова П.В. [122] підкреслюється важлива роль передніх відділів кори, гіпокампа, мигдалини і гіпоталамуса у виникненні емоцій. Всі ці структури надзвичайно гетерогенні і поліфункціональні. Якщо функціональною одиницею мозку є розподілена система, тоді тісно пов'язані функції можуть забезпечуватися різною системою модулів через взаємодію інтегративних зон в одних і тих же структурах. Так, функції гіпоталамуса не обмежуються регулюванням діяльності ендокринної системи. Будучи основним підкорковим центром

керування автономної нервової системи, гіпоталамус приймає участь в регуляції діяльності серцево-судинної системи, терморегуляції, обміну речовин, керує функціями сну і неспання, стресових і емоційних систем. Коли індивід стикається зі стресором, гіпоталамус активує ендокринну та автономну нервову систему. Ця активація може здійснюватися як через нервові шляхи, так і гуморально.

Від ядер переднього гіпоталамуса по нервовому шляху відбувається активація гіпофіза. Крім того відомо, що ця ділянка гіпоталамуса виробляє тиротропний рилізінг-гормон (ТРГ), який впливає на інтенсивність синтезу тиротропного гормону (ТТГ) в гіпофізі. Останній гуморально активує щитоподібну залозу, яка розпочинає виробляти тироксин (Т4), що виводиться в кров.

Ядра заднього відділу гіпоталамуса через симпатичну автономну нервову систему активують клітини мозкової речовини наднирників, в яких виробляються великі дози адреналіну і норадреналіну, що надходять в кров'яне русло. Останні продукти об'єднуються в групу метаболічних гормонів, так як безпосередньо активують клітинний метаболізм.

Передній відділ гіпоталамуса при тривалій дії стресора, крім нервового шляху дії, впливає на гіпофіз через кортикотропний рилізінг-гормон (КРГ), активуючи синтез адренкортикотропного гормону (АКТГ), який, в свою чергу, діє на кору наднирників, активуючи викид кортикостероїдних гормонів, а саме, кортизолу – «гормону стресу» і альдостерону. Відомо, що кортизол різко посилює клітинний метаболізм, готуючи організм до боротьби зі стресом. Альдостерон піднімає артеріальний тиск, забезпечуючи швидке надходження кисню та поживних речовин до активних структур організму.

Дослідженнями останніх років виявлені анатомічно самостійні структури системи стресу, до яких належить блакитна пляма заднього мозку - зона багата нейронами, які виробляють норадреналін. Інша структура – паравентрикулярне ядро гіпоталамуса (основний виробник кортиколіберину).

Загальноновизнано, що нейрони гіпоталамуса, які виробляють кортиколіберин, регулюються в основному нейронами ядер, які містять норадреналін і розміщуються в задньому мозку. Ці кортиколіберинові і норадреналінові системи нейронів є «вузловими станціями» системи стресу.

Таким чином, пізнання нейрогормональних механізмів стресу відкриває нову сторінку у дослідженнях стану психічної, фізичної та будь-якої іншої напруги, що виникає в процесі діяльності в найбільш складних і важких умовах нашого життя.

## **ДИНАМІКА ФІЗІОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ОРГАНІЗМУ ПРИ СПОРТИВНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ**

Під час тренувальних занять та змагань в змінах функціонального стану організму людини виділяють три періоди: передстартовий, основний та відновлювальний.

**Передстартовий стан.** У передстартовому стані, що виникає за декілька хвилин або годин до початку змагань, зростають частота серцевих скорочень, систолічний об'єм та хвилиний об'єм кровообігу, підвищується артеріальний тиск, зростають легенева вентиляція, енерговитрати, температура тіла.

Передстартові зміни функцій являються умовно-рефлекторними реакціями. Вони підготовлюють організм в цілому до майбутньої роботи та прискорюють процеси впрацьовування. Обумовлені ці зміни підсиленням діяльності симпато-адреналової системи, про що свідчить підвищення концентрації норадреналіну та адреналіну в крові ще до початку роботи.

В залежності від характеру змін фізіологічних функцій і емоційного статусу спортсмена виділяють три види передстартових станів: перший – характеризується помірним емоційним збудженням і забезпечує високий спортивний результат; для другого - характерне підвищення збудження центральної нервової системи під впливом якого працездатність може як збільшуватися,

так і зменшуватися; третій вид станів відрізняється переважанням гальмівних процесів, що призводять, як правило, до зниження спортивного результату.

**Зміни стану організму при розминці.** *Розминка* – комплекс спеціальних вправ, що виконуються перед тренуванням або змаганням і що сприяє прискоренню процесу впрацьовування, підвищення працездатності.

Фізіологічні ефекти розминки різноманітні. Вона підвищує збудливість та активність сенсорних, моторних та вегетативних центрів, підсилює діяльність ендокринних залоз, створюючи тим самим умови для більш ефективної регуляції вегетативних та моторних функцій при наступній роботі. Підвищується температура тіла і, особливо, працюючих м'язів, завдяки чому збільшується активність ферментів, відповідно, швидкість біохімічних реакцій в м'язових волокнах, збудливість та лабільність м'язів, підвищується швидкість їх скорочення.

Розминка підсилює роботу систем, що забезпечують транспорт кисню до працюючих м'язів. Зростає легенева вентиляція, швидкість дифузії кисню із альвеол в кров, хвилиний об'єм кровообігу, розширюється артеріальні судини скелетних м'язів, збільшується венозне повернення крові, підвищується (завдяки збільшенню температури тіла) інтенсивність дисоціації оксигемоглобіна в тканинах.

Розминка спортсмена буває загальною та спеціальною. Загальна розминка складається з вправ, що здатні підвищити збудливість центральної нервової системи, температуру тіла, активізувати систему транспорту кисню. Спеціальна частина розминки за своєю структурою повина бути якомога ближчою до характеру майбутньої діяльності.

**Впрацьовування.** Поступове збільшення працездатності людини на початку виконання спортивних вправ називається *впрацьовуванням*. В цей час відбувається перебудова нейрогуморальних механізмів регуляції рухів і вегетативних



функцій на новий, більш напружений режим діяльності та покращення координації рухів.

Швидкість підсилення діяльності фізіологічних систем під час впрацьовування неоднакова. Руховий апарат, що володіє відносно високою збудливістю і лабільністю, на новий робочий рівень налаштовується швидше, чим вегетативні системи. Так, наприклад, під час інтенсиваного бігу максимальна швидкість руху досягається до 5-6 с. В той же час розширення артеріальних судин м'язів відбувається за 60-90 с, а ЧСС, систолічний об'єм та хвилинний об'єм кровообігу досягають максимальних величин тільки через 1,5-2 хв. Навіть при роботі максимальної аеробної потужності необхідний рівень споживання кисню досягається лише через 2-3 хв.

У зв'язку з тим, що транспорт кисню підсилюється поступово, на початку будь-якої роботи скорочення м'язів здійснюється, в основному, в анаеробних умовах. Різниця між потребою організму в кисню під час періоду впрацьовування і його реальним потребам називається кисневим дефіцитом. При неважких навантаженнях дефіцит кисню перекривається ще під час фізичних вправ, а при важких навантаженнях дефіцит кисню ліквідується тільки після завершення роботи і є складовою частиною загального кисневого боргу.

Швидкість зміни фізіологічних функцій під час впрацьовування залежить від інтенсивності (потужності) роботи, що виконується. Чим більша потужність, тим швидше відбувається підсилення діяльності серцево-судинної та дихальної систем. При однакових за характером і потужністю вправах впрацьовування відбувається тим швидше, чим вище рівень тренуваності людини.

**Стан фізіологічних функцій при основній роботі.** Після закінчення періоду впрацьовування при тривалій аеробній роботі виникає стійкий стан протягом якого працездатність і показники фізіологічних функцій, що забезпечують транспорт кисню, змінюються несуттєво. При роботі максимальної та субмаксимальної потужності період стійкого стану відсутній, так як

протягом всьому його часу відбувається постійне зростання частоти серцевих скорочень, систоличного об'єму кровообігу і, відповідно, споживання кисню.

Розрізняють справжній та хибний стійкий стан фізіологічних функцій при роботі. Справжній стійкий стан характеризується високою узгодженістю роботи рухового апарату і вегетативних систем, що приймають участь у її забезпеченні. Функції серцево-судинної та дихальних систем не досягають своїх межових величин. Ресинтез макроергічних фосфорних сполук відбувається за рахунок аеробних окислювальних реакцій. Споживання кисню, як правило, нижче максимально можливих для людини величин. Молочна кислота майже не накопичується у м'язах, що забезпечує збереження кислотно-основної рівноваги у рідинних середовищах організму.

При хибному стійкому стані споживання кисню людини або близько до максимальної можливої для нього величини, або навіть дорівнює їй. Недивлячи на це, потреба м'язів в кисні все ж повністю не задовольняється. Поступово в організмі утворюється і зростає кисневий борг. З метою поповнення недостатнього поступання кисню легенева вентиляція, частота серцевих скорочень та хвилинний об'єм кровообігу збільшується і досягає максимально можливих величин. Нестача кисню призводить до підвищення частки анаеробних процесів у забезпеченні м'язів енергії. У результаті цього, в м'язах і у крові зростає концентрація молочної кислоти. Відбувається зрушення рН крові у кислий бік. Таким чином, при хибному стійкому стані відносна стабільність фізіологічних функцій протягом роботи обумовлена не відповідністю їх рівнів замовленням організму для забезпечення роботи необхідної потужності, а неможливістю їх подальшого зусилля.

**Стомлення (втома)** – функціональний стан людини, що тимчасово виникає під впливом тривалої або інтенсивної роботи і призводить до зниження її ефективності.

*Локалізація і механізми стомлення.* Відносно локалізації стомлення, тобто про ті конкретні морфологічні структури та фізіологічні системи, в яких розвивається стомлення, і про механізми прояву стомлення поки що немає єдиної думки. В залежності від локалізації структур, зміни в яких призводять до зменшення працездатності, механізми стомлення поділяються на центральні та периферичні. У випадку ведучого значення центральних механізмів у розвитку стомлення, зниження працездатності відбувається внаслідок зниження рівня функціональної активності нервових структур, що керують діяльністю м'язів та їх вегетативним забезпеченням.

При фізичній роботі більшої тривалості стомлення виникає із-за змін в діяльності вегетативної нервової та ендокринної систем. Внаслідок цих змін відбувається зниження швидкості транспорту кисню до працюючих м'язів і погіршення ефективності енергообміну.

Окрім змін в центральній нервовій системі стомлення може викликатися процесами, що відбуваються в виконавчій ланці нервово-м'язового апарату. У цьому випадку кажуть про периферичні механізми стомлення, серед яких виділяють, по-перше, блокаду проведення нервових імпульсів з аксона мотонейрона на мембрану м'язових волокон внаслідок зменшення викиду ацетилхоліну із кінцевих гілочок рухового аксону (пресинаптичний блок), або зниження швидкості його руйнування ацетилхолінестеразою (постсинаптичний блок).

По-друге, виділяють, недостатність кальцієвих механізмів м'язових волокон, що погіршують процеси, що сприяли б регуляції скоротливого процесу. Зниження рН, зменшення запасів креатинфосфатів і глікогену, зменшення температури м'язів збільшують затримку виходу іонів кальцію із цистерн саркоплазматичного ретикулула, підсилюючи тим самим швидкість розвитку стомлення.

По-третє, відмічають зміни в самих працюючих м'язах, що виникають внаслідок: 1) виснаження енергетичних ресурсів

скелетних м'язів. При потужній і нетривалій роботі (тривалість від 10с до 2-3 хв) розвитку стомлення сприяє зменшення запасів фосфагенів (АТФ і КФ). Під час вправи, що тривають більше 15 хвилин, однієї з причин стомлення являється зменшення внутрішньом'язового гілкогену; 2) накопичення в м'язах продуктів метаболізму, в першу чергу, молочної кислоти. При виконанні роботи субмаксимальної потужності, тобто при її тривалості від 20 с до 2-3 хв, в енергозабезпеченні активних м'язів переважає анаеробний гліколіз. При цьому концентрація молочної кислоти в крові зростає в 10-20 разів, а в м'язах навіть в сотні разів. В результаті значного зменшення рН відбувається зниження активності утворення актин-міозинових містків, відповідно, погіршення скоротливої функції м'язів. Крім того, знижується активність ключових ферментів гліколізу, а значить і швидкість енергопродукції; 3) недостатнє кровопостачання м'язів, відповідно, збільшення частки продукції енергії за рахунок анаеробних процесів, зменшення швидкості вимивання із м'язів молочної кислоти та інших процесів м'язових клітин.

### **Відновлення фізіологічних функцій після припинення спортивних вправ.**

Після закінчення фізичної роботи діяльність фізіологічних систем, що забезпечують можливість її виконання, поступово зменшується і досягає доробочого рівня. Цей процес називається *відновленням*, протягом якого кількісні показники роботи систем кровообігу і дихання повертаються до вихідних параметрів, видаляються продукти метаболізму, поповнюються енергетичні субстрати, пластичні речовини, ферменти. В цей період відбувається також процеси, що забезпечують підвищення працездатності організму, тобто мають місце явище суперкомпенсації.

Відновлення кисневого запасу організму, фосфагенів, вуглеводів відображається у підвищеному, в порівнянні з доробочим рівнем, споживанням кисню – кисневому боргу. Процес віддачі кисневого боргу полягає в надлишковому розходуванні

кисню понад рівня спокою за час періоду відновлення. Кисень, що споживається додатково забезпечує організм енергією, що необхідна для здійснення всіх відновлювальних процесів. Швидкість споживання кисню протягом перших 2-3 хвилин після роботи знижується дуже швидко. Це алактатний компонент кисневого боргу, що пов'язаний з використанням кисню на швидке відновлення витрачених при роботі фосфагенів м'язів, зниженого вмісту киснем міоглобіну. Наступне, повільне відновлення швидкості споживання кисню організмом людини протягом 30-60 хвилин – повільний (лактатний) компонент кисневого боргу – пов'язано, в основному, із порівняно повільним усуненням лактату із крові і міжтканинної рідини, що накопичилася там під час важкої м'язової роботи.

## **ТЕРМІНОВА І ДОВГОЧАСНА ФІЗІОЛОГІЧНІ АДАПТАЦІЇ ДО ТРЕНУВАЛЬНИХ НАВАНТАЖЕНЬ**

### **Термінові фізіологічні реакції на фізичне навантаження**

Фізіологічні основи фізичної культури та спорту – один з розділів прикладної фізіології, що вивчає механізми фізіологічних функцій під час виконання різного роду фізичних навантажень, спортивних вправ тощо. Спортивна діяльність завжди пов'язана з граничною або майже граничною напругою фізіологічних систем. Тому головними питаннями фізіології фізичної культури і спорту є механізми адаптації організму до фізичних навантажень і фізіологічні характеристики різних видів спортивної діяльності.

Починаючи вивчати фізіологію фізичних навантажень необхідно насамперед з'ясувати як реагує організм на певний вид навантаження, наприклад біг на тредбані. Така реакція називається терміновою адаптацією.

Багато чинників можуть змінити термінову адаптацію вашого організму на фізичне навантаження. Такі чинники, як умови навколишнього середовища: температура, вологість, освітленість,

наявність шуму в місті проведення тесту, можуть помітно вплинути на реакцію організму і в стані спокою і при виконанні фізичного навантаження.

Фізіологічні реакції як у стані спокою, так і при виконанні фізичного навантаження коливаються протягом дня.

У жінок слід ураховувати нормальний 28 денний менструальний цикл, котрий досить часто спричиняє значні зміни фізичної працездатності.

Термінова адаптація організму на фізичні навантаження проявляється в першу чергу зміною в діяльності серця та дихання, зростанню температури тіла, величині поглинання кисню та ін. Ці зміни можна виявити за допомогою спеціальної апаратури, як в лабораторних так і у польових умовах.

При вивченні термінової адаптації на фізичне навантаження цікавим є негайна реакція організму на окремий цикл навантаження. Іншою основною сферою інтересу у галузі фізіології фізичних навантажень і спорту є реакція організму протягом певного періоду часу на цикли навантажень, які повторюються. Якщо людина займається фізичною діяльністю протягом тижнів, то її організм адаптується. Фізіологічна адаптація внаслідок постійних фізичних навантажень підвищує здатність виконувати фізичне навантаження, а також ефективність його виконання. Під час силових тренувань збільшується сила м'язів, під час аеробних — підвищується ефективність функціонування серця та легень, а також збільшується витривалість організму. Ці адаптації є специфічними для різних типів тренувальних навантажень.

## **Основні принципи тренувальних навантажень**

**1. Принцип індивідуальності.** У людей неоднакова здатність адаптуватися до тренувальних навантажень. Спадковість відіграє головну роль у визначенні того, як швидко і якою мірою організм адаптується до тренувальної програми. За виключенням монозиготних близнюків, немає двох осіб, які мають абсолютно однакові генетичні характеристики. Тому адаптація різних людей до однієї і тієї ж самої програми навантажень буде різною. Коливання

інтенсивності клітинного розвитку, обміну речовин, а також нервової та ендокринної регуляції також обумовлюють значні індивідуальні відмінності. Саме ці відмінності пояснюють, чому в одних людей спостерігаються значні поліпшення після занять за даною програмою тренувальних навантажень, а в інших після такої ж програми поліпшення є мінімальними або взагалі його немає. Саме тому будь-яка програма тренувальних навантажень має ураховувати специфічні потреби та здатності окремих спортсменів. Це є принцип індивідуальності.

## **2. Принцип припинення тренувальних навантажень.**

Відомо, що регулярні фізичні навантаження підвищують здатність м'язів продукувати більше енергії та менше стомлюватися. Так само тренувальні заняття, спрямовані на розвиток витривалості, поліпшують здатність спортсмена виконувати більший обсяг роботи протягом більш тривалого періоду часу. Однак, якщо спортсмен припинить тренування, то рівень його підготовленості помітно знизиться. Все, чого він досяг внаслідок тренування, втратиться. Цей принцип припинення тренувальних навантажень породив популярний вислів «використайте, бо втратите». Тренувальна програма має включати план збереження досягнутого. В наступних розділах буде розглянуто специфічні фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі у разі припинення дії тренувальних стимулів.

## **3. Принцип прогресивного перевантаження.**

Два важливих поняття — перевантаження та прогресивне тренування — є основою усіх видів тренування. Відповідно до принципів прогресивного перевантаження, всі тренувальні програми мають включати ці два компоненти. Наприклад, щоб збільшити силу м'язів, їх слід перевантажувати. Це означає, що навантаження має перевищувати звичайне. Прогресивне силове тренування має на увазі, що зі збільшенням сили м'язів для подальшого її стимулювання необхідна пропорційно більша величина опору.

Наприклад візьмемо молодого чоловіка, котрий може виконати лише 10 повторень жиму на лаві ваги 68 кг, перш ніж

досягне стану стомлення. Через 1-2 тижні силових тренувань він зможе збільшити число повторень до 14-15 (вага та ж сама). Потім, збільшивши вагу на 2,3 кг, він зможе виконати 8-10 повторень. Продовжуючи тренування, він знову збільшить кількість повторень і протягом наступних 1-2 тижнів буде підготовлений для того, щоб додати ще 2,3 кг до ваги снаряда. Таким чином здійснюється прогресивне збільшення ваги, котру піднімають. Так само можна прогресивно збільшити тренувальний обсяг (інтенсивність і тривалість) під час анаеробних та аеробних тренувань.

### **Види тренувальних програм**

Найпоширенішими є наступні види тренувальних програм:

1. силове тренування;
2. інтервальне тренування;
3. неперервне тренування;
4. колове тренування;

**Силове тренування** спрямоване на збільшення сили, потужності та м'язової витривалості. Плануючи силові тренувальні навантаження, необхідно, насамперед, визначити, які м'язові групи ви бажаєте тренувати, а потім вибрати відповідні вправи. Тренування у кожній вправі поділяється на цикли. Розглянемо приклад, — згинання двох рук з гантелями. Програма включає три цикли по 10 повторень у кожному. У першому циклі опір становить 100 % максимальної ваги, котру спортсмен може підняти 10 разів. Це так званий максимум 10 повторень, або 10-ПМ. У нашому прикладі 10-ПМ дорівнює 100 кг. Опір 90 % 10-ПМ (90 кг) використовується у другому циклі, 80 % 10-ПМ (80 кг) — у третьому.

**Інтервальне тренування.** В інтервальному тренуванні короткі або середні періоди роботи чергуються з такими самими періодами відпочинку або зниженої активності. В основу інтервального тренування закладено чіткий фізіологічний принцип. Вчені встановили, що спортсмени можуть виконувати значно більший обсяг роботи, розділяючи її на короткі інтенсивні цикли з



періодами відпочинку або зниженої діяльності між послідовними циклами роботи.

Наприклад: перший цикл містить 6 повторень бігу (інтервали роботи) по 400 м кожне; кожний інтервал роботи триває 75 с, потім слідує відновлення у формі повільного бігу підтюпцем протягом 75 с між інтервалами роботи. У другому циклі передбачено 6 повторень по 800 м кожне, інтервал роботи триває 180 с і відновлення за допомогою повільного бігу підтюпцем або ходьби протягом 180 с між інтервалами роботи.

Інтервальне тренування можна застосовувати практично у будь-якому виді спорту, найчастіше його застосовують для підготовки бігунів та плавців. Принципи інтервального тренування можна адаптувати до інших видів діяльності, вибравши форму або режим навантаження та змінюючи основні перемінні залежно від виду спорту та індивідуальних особливостей спортсмена.

Основні перемінні, котрі слід «приспособувати» до кожного спортсмена:

- інтенсивність і тривалість інтервалу роботи (навантаження та тривалість силового тренування);
- кількість повторень і циклів у кожному тренувальному занятті;
- тривалість інтервалу відпочинку (відновлення);
- вид діяльності під час відпочинку;
- кількість тренувальних занять на тиждень.

**3. Непереривне тренування.** Сама назва говорить про те, що цей вид тренування передбачає непереривну діяльність без інтервалів відпочинку. Це може бути високоінтенсивна непереривна діяльність середньої тривалості або тренувальне навантаження невеликої інтенсивності протягом тривалого періоду часу.

**Високоінтенсивне непереривне тренування.** Інтенсивність роботи при такому тренуванні становить 85-95 % максимальної ЧСС спортсмена ( $ЧСС_{\text{макс}}$ ). Наприклад, бігун на середні дистанції може пробігти 8 км зі швидкістю 1 км за 3 хв при середній ЧСС 180 уд./хв (припустивши, що  $ЧСС_{\text{макс}} = 200$  уд./хв).

Високоінтенсивне неперервне тренування дуже ефективно для підготовки спортсменів, які удосконалюються у видах спорту, що потребують прояву витривалості, коли не виконується великий обсяг роботи. Тренування з постійною близькою до змагальної інтенсивністю підвищує здатність спортсмена підтримувати однаковий темп під час забігу і, як правило, веде до поліпшення результатів. Окрім того, регулярні тренувальні навантаження або забіги з інтенсивністю, близькою до змагальної, підвищують швидкість, а також силу і витривалість м'язів ніг. На жаль, така тренувальна програма ставить перед спортсменом екстраординарні вимоги, особливо якщо вона розрахована на кілька тижнів або місяців. Рекомендується періодично вводити варіанти з більш низькою інтенсивністю (1-2 рази на тиждень), щоб дати спортсмену трохи перепочити після виснажливих високоінтенсивних неперервних тренувань.

***Тривале тренування низької інтенсивності.*** Цей вид тренування став надзвичайно популярним наприкінці 60-х років ХХ ст. Спортсмен тренується з відносно низькою інтенсивністю, скажімо 60-80 % ЧСС<sub>макс</sub>. Частота серцевих скорочень рідко перевищує 160 уд-хв у молодих спортсменів та 140 — у більш зрілих. Головна мета тренування не швидкість, а дистанція. Спортсмени, які удосконалюються у видах спорту, що потребують прояву витривалості, можуть пробігати 24-48 км щодня, і це становитиме 160-320 км на тиждень. Швидкість бігу при цьому значно нижча за максимальну, котру може підтримувати спортсмен. Наприклад, якщо спортсмен може бігти зі швидкістю 1 км за 3 хв, то він повинен тренуватися зі швидкістю 1 км за 4-5 хв. Цей метод тренування значно легший за метод високоінтенсивного неперервного тренування, оскільки справляє значно менше навантаження на серцево-судинну та дихальну системи. Разом із тим пробігання великих дистанцій може спричинити значний дискомфорт у м'язах та суглобах та призводити до травми.

Цей метод тренування, вірогідно, найчастіше використовується для розвитку витривалості тими, хто хоче «бути у формі» з огляду на стан здоров'я;

- спортсменами, які займаються командними видами спорту і використовують тренування на розвиток витривалості тільки для загальнофізичної підготовки;
- спортсменами, які бажають зберегти високий рівень витривалості у міжзмагальний період.

З цією метою рівень інтенсивності зберігається у межах 60-80 % ЧСС<sub>макс</sub>, а дистанція скорочується. Наприклад, бігуни можуть скоротити дистанцію до 5-8 км.

Слід відмітити, що цей метод є дуже ефективним для розвитку загальної витривалості, оскільки дає змогу виконувати роботу з інтенсивністю, котра найбільш підходить у даний момент. Для осіб середнього і старшого віку, які хочуть досягти або зберегти найбільш прийнятний рівень фізичної підготовленості, цей метод найбільше підходить і є найбезпечнішим. Вправи високої інтенсивності потенційно небезпечні для людей похилого віку, їм також не рекомендується займатися спринтерськими або «вибуховими» видами фізичної діяльності.

**Тренування фартлек.** Фартлек — гра зі швидкістю — являє собою форму неперервного навантаження із нагадуванням інтервального тренування. Цей тренувальний метод, розроблений у Швеції у 30-ті роки ХХ ст., застосовується переважно бігунами на довгі дистанції. Тривалість забігу при такому виді тренування становить 45 хв і більше, спортсмен за бажанням може змінювати швидкість від високої до швидкості бігу підтюпцем. Це вільна форма тренувань, головна мета котрої не дистанція і час, а отримання задоволення. Тренувальні заняття звичайно проводять у сільській місцевості, де є безліч підйомів і спусків. Спортсмен сам обирає як маршрут, так і швидкість бігу. Однак періодично швидкість має досягати високих рівнів. Багато тренерів застосовують фартлек як додаток до високоінтенсивних

неперервних тренувальних навантажень або інтервальної тренувальної програми для запобігання одноманітності тренування.

**Колове тренування.** При коловому тренуванні спортсмен виконує серію вибраних вправ у послідовності, що називається колом. Коло звичайно складається з 6-10 тренажерів. На кожному тренажері спортсмен виконує певну вправу, наприклад, віджимання або згинання рук, потім переходить до наступного тренажера. Слід намагатися виконати роботу у колі якомога швидше. Показником поліпшення є виконання усієї роботи за менший відрізок часу, або виконання більшого обсягу роботи на кожному тренажері, або те і друге. Окрім того, оскільки спортсмен бігає між тренажерами, то по мірі збільшення відстані між ними поліпшується і діяльність серцево-судинної системи.

Якщо об'єднати колове тренування з традиційним силовим, то результатом буде колове силове тренування.

Традиційне силове тренування передбачає, звичайно, повільне та методичне виконання роботи. Інтервали роботи дуже короткі, а періоди відпочинку — тривалі. При коловому силовому тренуванні робота звичайно виконується з інтенсивністю близько 40-60 % максимальної сили протягом 30 с, період відпочинку між робочими інтервалами — 15 с, хоча інтервали роботи та відпочинку можна змінювати. Наприклад, на першому тренажері ви виконуєте за 30 с стільки повторень, скільки можете, потім відпочиваєте 15 с, переходячи до другого тренажера. Починаєте наступний 30-секундний період роботи. Звичайно за одне коло виконують роботу на 6-8 тренажерах. Рекомендується виконувати 2-3 цикли.

Колове силове тренування забезпечує середнє збільшення аеробної витривалості та значне збільшення сили, м'язової витривалості та гнучкості. Окрім того, колове силове тренування може значно змінити склад тіла, збільшивши м'язову масу й знизивши вміст жиру в організмі.

## Історія вчення про стрес

Стрес можна визначити, як неспецифічний компонент відповіді цілісного організму на будь-який подразник, що відбувається за участю нейроендокринної системи.

За даними Н. Сміта і Дж. Е. Блелока, антигенна стимуляція - єдиний вигляд стресу, при якому відповідь надниркових залоз і подальша перебудова метаболізму досягаються навіть при видаленому гіпофізі. Це свідчить про важливу роль імунологічних адренотропних сигналів у розвитку стресу, при-наймні, викликаного імунною відповіддю.

Емпірично людина здогадувалася про існування якоїсь трифазної загальної реакції на фізичне та психічне навантаження задовго до появи медицини.

Як свідчать дані Г.Сельє [115-119], при будь-якому виснаженні людина «спочатку відчуває труднощі, потім втягується і нарешті, відчуває, що більше винести не в змозі». Сама назва хвороби в різних мовах (нездужання, немос, disease) звучить, як позначення браку сил, недостатності адаптаційних можливостей, в порівнянні з важким випробуванням.

Головні герої стресу — надниркові залози відомі медикам вже майже 440 років, з тих пір, як їх виявив Б. Евстахий у 1563 р., але історія концепції стресу починається, очевидно, набагато пізніше.

У 1842 р. Т. Керлінг виявив у хворих з опіками шкіри виразки шлунково-кишкового тракту невідомого походження. А. Більрот повідомив про аналогічний синдром у пацієнтів після хірургічних операцій та інфекцій [115]. Медицина близько підійшла до прицільного вивчення ролі надниркових залоз в організмі, коли Т. Аддісон у 1855 році описав бронзову хворобу при туберкульозній поразці цих органів.

Всього через декілька років російський письменник І. С. Тургенев у творі «Живі мощі» дав яскравий опис клініки хронічної недостатності кори надниркових залоз у селянки Лукер'ї. Цікаво, що письменник, не будучи лікарем, помітив у героїні те, що ми

зараз назвали б «зниженою стресостійкістю» — в Лукер'ї, в міру розвитку недуга, «сили не стало зовсім».

Астенія без кахексії, що спостерігалася при хворобі Аддісона, привертала увагу багатьох лікарів. У 1887 р. сорбонському терапевтові Ж. Дю ля Фуа його пацієнт з хворобою Аддісона так описував свій стан: «Я абсолютно розбитий, сили залишають мене». Де ля Фуа підкреслював, що мова не йдеться про параліч або органічну поразку м'язів: «Всякий рух вселяє хворому страх, він лягає, щоб не робити жодних рухів» [115].

В кінці ХІХ століття Ш. Е. Броун-Секару не вдалося відтворити видаленням надниркових залоз у тварин картину хвороби Аддісона, зокрема, бронзове забарвлення шкіри, яку Т. Аддісон розцінював як найважливіший прояв цього недуга, і авторитетний французький експериментатор визнав ці органи не життєво важливими, а слабкість, паралічі і зупинку серця при екстирпації супрареналових залоз він приписував супутньому операції пошкодженню черевних нервів.

Таким чином, думки вчених того часу були спрямовані на пошук специфічних проявів надниркових розладів, а роль надниркових залоз в неспецифічній резистентності залишалася до певного часу без уваги.

Початок експериментальному вивченню стресу фактично, поклав О. О. Богомолець, вперше встановивши, що при самих різних формах мобілізуючої дії — фарадизації, дифтерійній інтоксикації, м'язовій напрузі, ботулізмі, вагітності, введенні стрихніну, пілокарпіну, цитотоксичних антитіл - в корі надниркових залоз відбуваються гістологічні зміни, що відображають посилення секреції і зв'язані з накопиченням якоїсь «ліпоїдної субстанції» [9]. Слід зазначити, що тоді ще нічого не знали про природу гормонів надниркових залоз. Сам автор вважав, що неспецифічна відповідь наднирників при навантаженні та інтоксикації доставляє тканинам трофічний ліпід, необхідний для «відновлення, в першу чергу, ліпоїдних мембран, підтримки емульсивного стану протоплазми і для відновлення фізико-хімічної

рівноваги в клітинах». Повнокров'я і гіперплазію надниркових залоз у морських свинок при експериментальній дифтерійній інфекції спостерігали також П. Ру і А. Ієрсен у 1888 році [149].

Ідея інтегрованої неспецифічної адаптивної відповіді організму на небезпеку отримала блискучий розвиток на сторінках класичних праць У. Б. Кеннона «Тілесні зміни при болю, голоді, страху та гніві» у 1915 р. і "Мудрість тіла" в 1932 р., в яких автор обґрунтував роль автономної нервової системи і, особливо, її симпатичного відділу та катехоламінів, а відповідно - і мозкової речовини наднирників, у мобілізації організму при негативних емоціях. Він ввів поняття "реакція крайності", що є прообразом стресу [83]. За У.Б.Кенноном, основу гострої адаптації в небезпечних ситуаціях становить екстрена секреція адреналіну. Відбувається генералізована активація симпатичних нервів і залежне від симпатичного нервового сигналу звільнення катехоламінів мозковою речовиною наднирників. В результаті наступають:

- підвищення системного артеріального кров'яного тиску, прискорення кровообігу, зростання хвилинного об'єму серця і частоти серцевих скорочень, коронарна артеріальна гіперемія;
- гіперемія в працюючих м'язах, серці та мозку і відносна ішемія - у непрацюючих органах, наприклад в шкірі;
- прискорення обміну речовин, калоригенний ефект;
- збільшення швидкості ліполізу, гліколізу і глікогенолізу в м'язах, обмеження синтезу глікогену;
- збільшення м'язової сили і підвищення розумової активності шляхом прискорення проведення імпульсів та скорочення латентних періодів у нейронах ЦНС;
- вторинна катехоламінзалежна активація секреції і продукції гормонів: тироїдних, паратироїдного, кальцитоніну, еритропоетину, глюкагону;
- прискорення згортання крові;

- стимуляція продукції реніну, обмеження діурезу і активація реабсорбції натрію і води - волюмозберігаюча реакція нирок;

- розслаблення гладеньких м'язів бронхіального дерева і підвищення бронхіальної провідності, релаксація гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і сечового міхура, скорочення гладеньких міоцитів у селезінці та матці.

Симпатичну відповідь підвищує потужність функціонування організму в екстремальних ситуаціях. Нервові центри, в яких подразнення викликає гнів і страх, були локалізовані нейрофізіологами в гіпоталамусі, а активація симпатичного стовбура відбувається шляхом передачі імпульсів з цих діенцефальних ділянок через ретикулярну формацію в спинний мозок.

Детально описали нейровегетативні механізми неспецифічної відповіді на пошкодження або його загрозу, як реакцію ("fight or flight") боротьби або втечі, У.Б.Кеннон та представники його школи в 1932 р., які не приділили уваги ні кори наднирників, ні гіпофізу, перш за все тому, що гормони цих залоз, на відміну від відкритого та хімічно структурованого Дж. Тейкемайном в 1901 р. адреналіну, в той час ще не були відомі.

Термін "стрес" у значенні "неспецифічна напруга в живій матерії, що відображається на функціях ендокринних залоз" або "сума всіх сил, що діють на живу систему проти рівноважних станів" вперше був застосований Г. Сельє і Т. Мак-Кьюном в 1935 р.. Дата відкриття Г. Сельє стресу відома точно - 4 липня 1936 року, коли вийшла його стаття "Синдром, який викликається різними пошкоджуючими впливами".

Перша робота, що була присвячена синдрому відповіді на пошкодження як таке, з'явилася, як відомо, в результаті образливої наукової невдачі. Г. Сельє, спонукуваний ідеєю знайти новий специфічний гормон яєчника з розчаруванням переконався, що зміни, які викликані оваріальними екстрактами (гіперемія і гіперплазія кори наднирників, інволютивні зміни в тиміко-



лімфатичному апараті, аномалії статевого циклу з відсутністю дозрівання фолікулів та ерозії по ходу шлунково-кишкового тракту) у вигляді закономірної тетради повторюються при введенні тваринам екстрактів гіпофіза, плаценти, нирок і будь-якого іншого органу.

Подібні прояви провокувалися переохолодженням, травмою, голодом та різними за своєю природою отрутами. Особливо убивчим, за словами автора, було те, що синдром, в ще більш підкресленому вигляді, виникав після ін'єкції простого формаліну.

Критики охарактеризували цю роботу, як марну спробу вивчати "фармакологію бруду". Але автор змінив кут розгляду проблеми і зацікавився не специфічністю відповіді на пошкодження.

Вже у першому дослідженні була охарактеризована не тільки неспецифічна зовнішня феноменологія стресу. Г. Сельє описав стадійність синдрому. У перші 6-48 годин після впливу стресора він відзначав інволюцію тиміко-лімфатичного апарату, ерозії ШКТ, зникнення ліпосом в клітинах кори наднирників та хромафінних речовин в мозковому шарі, зменшення об'єму жирової тканини, ретроперитонеальний набряк і трансудацію в серозні порожнини, гіпотонію м'язів, гіпотермію, гіперсекрецію слинних та слізних залоз, шкірну гіперемію і екзофтальм. Ця рання стадія відповіді названа автором концепції "реакція тривоги".

Через 48 годин після впливу відмічалось значне збільшення маси наднирників, відновлювались в них ліпосоми, а в хромафінних клітинах з'являлась вакуолізація. В гіпофізі зростала кількість базофільних клітин, виявлялась гіперплазія щитоподібної залози і починали атрофуватись гонади, припинялось зростання ваги тіла і лактація, відбувався розлад статевого циклу, а явища набряку і трансудація зникали. За висловом Г.Сельє, усюди домінував катаболізм, дезінтеграція, атрофія і некроз - і лише наднирники розквітали.

Принципово важливим було спостереження, що стрес, який викликаний одним подразником, підвищував на певний період часу

резистентність тварини не тільки до даного, але й до інших подразників іншої природи. Ця стадія сформованої адаптаційної відповіді характеризується Г.Сельє як «стадія резистентності».

Термін «Загальний адаптаційний синдром» автор застосовував спочатку як синонім слова стрес, а пізніше, як результат стресу, що успішно дійшов до стадії резистентності.

Таким чином, поняттю загальний адаптаційний синдром найкраще відповідає картина, що спостерігається саме в дану стадію стресу.

У подальшому, якщо стресор не був дуже сильним або тривалим, відбувалося відновлення морфології і функції органів та тканин до норми. В іншому випадку наступало зниження резистентності до даного та інших подразників з посилюванням катаболічних і некротичних змін в органах та тканинах («стадія виснаження»). В цю стадію вживати для опису наявних змін термін «загальний адаптаційний синдром» не доречно.

Термінологія у вченні про стрес склалася не відразу і її різночитання породили серйозні проблеми. Спочатку Г.Сельє застосовував для позначення змін, що властиві початковій фазі стресу, терміни «шок і противошок». При цьому, слово «шок» вживалося в його побутовому і метафоричному сенсі, як воно існує у французькій та англійській літературній мовах (удар, поштовх, потрясіння) для позначення первинного пошкодження при дії стресора. Це внесло деяку плутанину в праці, що присвячені конкретним медичним аспектам стресу і в інтерпретацію теорії стресу гуманітаріями. У хірургії та реаніматології склалося чітке і прицільне спеціальне вживання терміну «шок» тільки і виключно для позначення плуріорганної недостатності, що спровокована тривалим порушенням перфузії органів і тканин та їх важкою гіпоксією. Цих змін, фактично, немає в стадію тривоги стресу. Наприклад, кровотік в м'язах і печінці при шоці обмежений, а при стресі - активізований.

Таким чином, термін шок, в даному випадку, невдалий. До середини 60-х років ХХ століття тема стресу стала однією з

актуальних, як у медичній, так і в соціологічній та популярній літературі.

У 1965 році Р.Луфті з цього приводу дотепно зауважив, що об'єм літератури зі стресу такий великий, що сам здатний кого завгодно повалити в стрес. У зв'язку з широкою популярністю концепції стресу у фахівців сфер, що далекі від медицини (соціологів, журналістів, політиків, літераторів) термінологічна неточність стала тиражуватися і увічнюватися в статтях тлумачів вчення Г.Сельє. І зараз досить часто доводиться чути з вуст не медиків, які оперують поняттями, що запозичені з області патології, вживання термінів стрес і шок, як взаємозамінних («економіка в стресі», «депутати відчували шок», «шокова терапія» і т. д.). Адже ці два процеси принципово різні і навіть протилежні! Стрес, за природою, протишоковий механізм. Поки механізми стресу функціонально достатні, шок не прогресує. Введення гормонів стресу (глюкокортикоїдів) надає в багатьох випадках виражену протишокову дію.

В 1937 р. було з'ясовано, що стрес запобігає запаленню і стримує прояви алергії, що Г.Сельє трактував, як пріоритет системної адаптації над місцевою відповіддю в надзвичайних умовах. До 1938 р. стало очевидно, що основні прояви стресу послаблялися після адреналектомії, хоча катаболічна перебудова обміну частково зберігалася. Так як активація і гіперплазія коркової речовини надниркових залоз не блокувалася їх денервацією, але була неможлива у гіпофізектомованих тварин, виник висновок, що вона залежить від АКТГ, існування якого на той час вже довели Б. М. Аллен і Ф. Сміт [137].

Г.Сельє розмежував стресорні ефекти, що залежні від гормонів кори надниркових залоз (як тоді вважали, «кортина» або, за термінологією, що була введена першовідкривачем стресу, «кортикоїдів»), зокрема, тиміко-лімфатичну інволюцію і результати дії катехоламінів мозкової речовини, наприклад, серцево-судинні реакції. Саме в цей час, а саме в 1934-1938 рр. Е. Кендалл, Т. Рейхштейн і співавтори виділили перші кортикостероїди, серед

яких 6 володіли біологічною активністю, і в тому числі - дезоксикортикостерон, кортизон і кортизол. Кортикостероїди і АКТГ були названі Г.Сельє «адаптивними гормонами».

Далі канадським вченим було встановлено, що різні кортикостероїди по-різному впливають на метаболізм і розвиток синдрому стресу. Найвищу протизапальну активність, максимальну здатність індукувати тиміко-лімфатичну атрофію та еозинопенію, а також посилювати гліюкогенез в печінці мали кортизон, гідрокортизон та подібні гормони, які було названо гліюкортикоїдами.

Дезоксикортикостерон виявився протизапальним за своїми ефектами і мав максимальну дію на функцію нирок, обумовлюючи затримку натрію і води та екскрецію калію. Цю групу кортикоїдів, за пропозицією Г.Сельє, назвали мінералокортикоїдами. Ефекти обох груп гормонів частково перекривалися. У 40-х роках Г.Сельє встановив, що продукція гліюкортикоїдів, з одного боку, і мінералокортикоїдів - з іншого стимулюється, в основному, різними тропними гормонами (АКТГ і, як вважали в той час, соматотропний гормон - СТГ).

Г.Сельє бачив у мінералокортикоїдах і СТГ гормональний механізм, який відновлював спровоковані стресом катаболічні і інволютивні зрушення обміну речовин. Він сформулював уявлення про взаємодію кататоксичних і синтоксичних регуляторів, що визначає оптимальні масштаби та силу відповіді. Разом з тим, до 1952 року, коли виходять у світ його «Нариси про адаптаційний синдром», Г.Сельє констатує, що перший медіатор стресу - тобто сигнал, який запускає продукцію надлишку АКТГ, невідомий, як незрозумілі і механізми фізіологічного виходу зі стресу. Однак у повсякденному житті виснаженням закінчуються тільки надзвичайно сильні або тривалі стреси, а відповідно, такий механізм мав би існувати.

Щодо першого медіатора, була висловлена думка про його зв'язки з надгіпофізарними відділами ЦНС. Автор концепції зазначав, що ушкодження ряду відділів ЦНС, особливо,

гіпоталамуса, має, в порівнянні з іншими стресорами, підвищену стресогенність. У цій праці Г.Сельє прийшов до дуже важливої думки про неоптимальність механізмів стресорної адаптації, подібно неоптимальності адаптації взагалі.

Спираючись на дані власних експериментів і на перші клінічні спостереження за хворими, які лікувалися кортикостероїдами, він постулював потенційну патогенність стресу і ввів поняття «хвороби адаптації», тобто розладів, що виникають внаслідок недостатньої стресорної відповіді, або тривалої і вираженої гіперфункції стресорних механізмів. Неадекватні ефекти стресу Г.Сельє розглядав, як клінічні еквіваленти «стадії виснаження».

Він підкреслював, що оскільки стрес є компонентом кожної хвороби, його вплив позначається на всіх формах патології. Але під хворобами адаптації треба, на його думку, розуміти лише ті з них, в етіології яких роль неадекватного або неоптимального стресу є вирішальною. Дотримуючись кондиціоналізму, видатний патолог розвинув уявлення, відповідно до якого, неадекватний стрес у різних умовах, змінюючись у різних індивідів через різну генетично обумовлену реактивність, може мозаїчно викликати різноманітні порушення. Гіпертензія, порушення імунітету, виразкова хвороба, артрити, а пізніше - інфаркти міокарда, мігрень і психічні розлади були прямо віднесені їм до хвороб адаптації. Нарешті, Г.Сельє ставить питання про необхідність «стрес-терапії», тобто неспецифічного лікування, заснованого на біонічному підході - імітації та удосконаленні природних стресорних адаптивних реакцій. Він вводить поняття «гетеростаз» - штучно досягаемого балансу синтоксичних і кататоксичних реакцій.

Згодом, зусиллями патофізіологів, епідеміологів та психосоматиків була доведена роль стресу, як фактора ризику, не тільки при вищеназаних формах патології, але й при виразковому коліті, неатопичній бронхіальній астмі, атеросклерозі, а також у переході прихованого цукрового діабету в явний [70]. Щодо стресогенних імунодефіцитів, було чітко показано, що помірний

стрес здатний у тварин підвищувати, а сильний і хронічний - знижувати стійкість до вірусної інфекції, в тому числі, і до пухлинних вірусів.

Таким чином, концепція хвороб адаптації довела свою актуальність для цілей практичної охорони здоров'я.

У 1957 р. Г.Сельє приходять до висновку, що стрес є результатом певної міри зношування біосистеми, а потім схиляється до того, щоб вважати його причиною цього зношування, поєднуючи, таким чином, свою концепцію кінцевого і обмежено відновлюваного запасу адаптаційної енергії з теоріями старіння.

Він надає великого значення в поясненні зв'язку між стресом і різними хворобами пермісивному ефекту гормонів («гормональному обумовленню»), демонструючи, що спільна дія стресорних регуляторів з іншими гормональними та негормональними факторами, може давати початок якісно новим, неадитивним ефектам (наприклад, спільне введення кортикостероїдів і солей натрію обертається виникненням у щурів електролітно-стероїдною некротичною кардіоміопатією, що не відтворюється окремо жодним з цих агентів).

Ці висновки з концепції стресу мали велике значення для розуміння поліетіологічної природи багатьох хвороб.

У 1968 р. Дж. В.Мейсон відтворив досліди Г.Сельє на приматах, використовуючи модель, при якій частково знерухомлені мавпи могли уникати дії електроструму, навчаючись певній інтенсивності впливу на керуючу рукоятку. Він підтвердив дані Г.Сельє по гормональній картині стадії тривоги і стадії резистентності та продемонстрував, що при успішному уникненні та результативному для тварин стресі настає фаза відновлення з активацією продукції анаболічних гормонів (СТГ, інсуліну і статевих стероїдів).

На початку сімдесятих років ХХ століття гормонально-метаболічні характеристики стадії тривоги при стресі і механізми адаптогенного ефекту глюкокортикоїдів та катехоламінів, так само

як і анатоμο-фізіологічна характеристика гіпоталамо-гіпофізарної системи, були, в основному, вивчені.

Наступним етапом у розвитку медичної концепції стресу були епідеміологічні та медико-соціо-психологічні дослідження, які підтвердили і конкретизували теорію стресу для цілей охорони здоров'я. Сформувався уявлення, згідно з якими послідовна зміна трьох класичних фаз стресу, які спостерігалися Г.Сельє в експериментальних умовах при дії сильних стресорів, не завжди присутні в умовах природних стресорних реакцій. У природних або клінічних умовах стресорний вплив являє собою не одноразовий акт, а тривалий процес, оскільки стресор залишає психоемоційний слід, до якого пам'ять індивіда повертається неодноразово.

Тому стресорний акт багаторазово переломлюється через апарат індивідуальної реактивності, що може серйозно змінити ступінь патогенності стресу.

Дослідження здоров'я мігрантів кількісно підтвердили думку Г.Сельє про стресогенність змін звичних установок та існування хвороб адаптації. У місті Розето в США багаторічні архіви щодо захворюваності населення показали найменшу частоту серцево-судинних захворювань в роки з нульовою міграцією та її прогресуюче збільшення в міру втрати традиційних соціальних стереотипів [122].

Автор зазначає, що важливе значення мали роботи норвезьких та американських дослідників, які виробили об'єктивізовану стандартну шкалу для оцінки анамнестичних та епідеміологічних даних про роль стресів у виникненні та прояві хвороб у людини. Р.Рахе і співавтори у 1972 році на підставі обстеження анамнезу безлічі туберкульозних хворих виділили 43 життєві події, що провокують стрес і достовірно пов'язані з виникненням, загостренням та ускладненнями захворювання («Регістр недавнього досвіду»).

На підставі психологічних методик була вироблена відносна шкала, яка оцінює стресогенність кожного з цих подій в умовних «життєвозмінюючих одиницях» (ЖЗО). За 100 ЖЗО був прийнятий

стрес при смерті одного з подружжя. Питома значимість розлучення виявилася 73, а принципової зміни роботи - 36 ЖЗО. Дослідження на 2000 військовослужбовців, які жили у відносно стандартних умовах, показали, що існує поріг в 75 ЖЗО за півроку, при переході якого ризик хвороб для індивіда подвоюється.

Стадія тривоги завжди спостерігається на початку стресу. Однак, стадія резистентності може бути відсутня при наявності функціональної недостатності гіпоталамо-гіпофізарної або симпато-адреналової систем, наприклад в осіб з лімфатико-гіпопластичним діатезом. Загальний адаптаційний синдром, що виникає в стадію резистентності, обертається фазою виснаження тільки при сильних і тривалих стресах, що перевищують функціональні ресурси нейроендокринного апарату.

Безумовно, існує і вихід зі стресу шляхом нормалізації при зворотному характері гормональних та структурно-метаболічних зрушень, що виникають в стадію резистентності, без скільки-небудь вираженого виснаження, тобто, за авторським визначенням Г.Сельє, без дистресу. Однак інтригуюче питання про можливі механізми фізіологічного виходу зі стресу і про секрет «стресу без дистресу» все ще не мав конкретного ендокринологічного вирішення. Згідно даних Г.Сельє, що викладені у найбільш філософській з його книг «Стрес без дистресу», до патології, тобто дистресу призводить будь-яка ситуація, коли рівень стресу не відповідає оптимальній для індивіда швидкості витрачання адаптаційної енергії. «Кожен повинен ретельно вивчити сам себе і знайти той рівень стресу, при якому він відчуває себе найбільш комфортно, яке б заняття він не обирав».

На сторінках цієї праці Г.Сельє висловив думку, що у визначенні результату стресу дуже велика роль належить успіху чи невдачі («Успіх завжди сприяє подальшому успіху, поразка веде до подальших невдач»).

Саме тому, вважає основоположник стресології, фізична активність допомагає переносити душевні травми, а фрустрація - тобто стрес краху надії, є патогенним видом стресу. Можна



розцінювати це як філософські обґрунтування для пошуків механізму, що визначає результат стресу і ступінь його патогенності саме у сфері нейроендокринології емоцій. Г.Сельє обґрунтував біоетичну концепцію, яка базується на його вченні про стрес - так званий «альтруїстичний егоїзм», тобто побудова життя відповідно до принципу оптимальної індивідуальної інтенсивності стресів і згідно ідеї «заслужити любов ближнього».

Р. Роузенмен, М. Фрідмен і співавтори у 1964-1968 роках провели найважливіші дослідження з вивчення конституційних особливостей стресу та його наслідків у осіб з різною груповою реактивністю. Вони встановили, що по відношенню до стресу, осіб можна розділити на групи А і В, причому перша має тенденцію до придушення зовнішніх проявів стресу і змагального типу життєдіяльності. У понад 3500 осіб за 6 років 88% випадків смерті від ішемічної хвороби серця було у пацієнтів групи А.

Найбільше значення для подальшого розвитку патофізіології стресу і для розуміння механізмів фізіологічного виходу зі стресу мало відкриття ендогенних лігандів опіатних рецепторів - ендорфінових, енкефалінових і динорфінових пептидів та встановлення їх зв'язку з гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою системою [117]. Це дозволило встановити величезну роль лімбічної системи у запуску механізмів стресу і ключове значення індукторів позитивних емоцій, гормонів задоволення - опіоїдних пептидів (ендорфінів), що виділяються при вдалому для індивіда вирішенні стресогенної ситуації і необхідних для компенсації негативних наслідків стресу та попередження дистресу.

Послідовники Г.Сельє вказували на принципову відмінність у ході стресу, що викликані проблемами, які можна було усунути і нерозв'язними проблемами. Фаза виснаження регулярно спостерігалася в досліджах Г.Сельє, оскільки моделлю стресу була пролонгована іммобілізація - фактор, непереборний для тварини, незважаючи на стресорну активацію захисних стереотипів. У цьому випадку, так само як при фрустрованому фагоцитозі, саморуйнуючому для фагоцита, не має можливості довести процес

до кінця, деструктивний потенціал стресу неминуче обертається проти організму. Але якщо стрес приводив до усунення проблеми, тобто до перемоги - його кінцевий ефект був зовсім іншим. Вище вже наводилися слова Ж. Д. Ляррея: "Рани переможців заживають швидше".

Щоб уникнути лиха, стрес повинен завершуватися задовольняючим індивід результатом. У повній відповідності із рядками з "Пікової дами" - "Хай невдаха плаче...", - можна вважати, що найбільш патогенним є стрес для програвшого. Патофізіологічні механізми дистресу, вочевидь, пов'язані зі спадковими та набутими вадами в роботі ендорфінових механізмів виходу зі стресу та із соціально-поведінковими чинниками, що перешкоджають у індивідів ендорфіновій відповіді.

Відомо, що у тварин, які програли битву, на відміну від переможців, рівень гонадотропних гормонів падає нижче і утримується на аномально низькому рівні довше, а концентрації глюкокортикоїдів та катехоламінів залишаються вищими і не нормалізуються довше, ніж у переможців. Стресорна гормональна відповідь на невдачу вище у осіб з високою самооцінкою і у тих, хто раніше перемагав та обіймав високі ієрархічні позиції, ніж у осіб з низькою самооцінкою, які змирилися з невдачами. Цікаво, що найбільший рівень стресу і частоту хвороб адаптації, епідеміологи виявили серед осіб, чий освітній і соціальний рівень не відповідали їхньому професійному статусу.

Таким чином, плідна професійна діяльність у відповідності зі здібностями, певним рівнем самооцінки індивіда перешкоджає дистресу.

Отже, протягом багатьох століть погляди вчених були спрямовані на пошук механізмів реакції на стрес. При цьому, в різних підходах до визначення біологічного стресу, як напруження, завжди в центрі уваги залишалась роль структур нейроендокринної системи.

## Визначення і термінологія біологічного стресу

У питанні, що таке стрес, часто допускалися дві крайності. Перша - трактування стресу, як відповіді, виключно на неприємності - сходиться до побутового розуміння англійською "stress" - напруга, натиск, наголос. Однак, мобілізація нейроендокринних стереотипів відбувається і при дії таких подразників інтенсивного характеру, які ніяк не можна назвати неприємними - наприклад, при статевому акті або в сауні. Навіть "несподіваний величезний успіх, ведучий до зламу всього життєвого устрою" може викликати сильний стрес.

Отже, стрес - не синонім нервової напруги і не завжди викликаний ушкодженням.

В даному випадку мова йде про найбільш неспецифічну загальну мобілізаційну відповідь організму як цілого на будь-який подразник, що загрожує гомеостазу реально, потенційно або навіть просто є несподіваним. Мається на увазі неспецифічний компонент відповіді цілісного організму на будь-яку пред'явлену йому вимогу [104-108]. Цей компонент називається стресом, і він реалізується за участю нейроендокринної системи.

Інша крайність сформульована в ранніх роботах Г. Сельє як принцип "Все є стрес". Як компонент відповіді, мобілізація стресорного стереотипу входить до складу складного ансамблю реакцій, які збуджуються різними впливами. Адже це "синдром відповіді на пошкодження як таке". Але це не скасовує того факту, що самі відповіді на такі різні подразники, як поцілунок і запотилничник, містять такі компоненти, які сильно розрізняються.

Стрес викликається стресорами. Під стресорами розуміють, насамперед, подразники, реально загрозові гомеостазу - біль, гіпоксію, голод, антигенну агресію і неосяжна безліч інших надзвичайних факторів. Як відзначав Г.Сельє "ми не бачили шкідливих стимулів, які не могли б викликати наш синдром".

Інша група стресорів - потенційно небезпечні подразники. Якщо ми побачили в метрі від себе змію - цього досить для

спрацьовування стресорних стереотипів. Стрес починається до заподіяння реального пошкодження, якщо на основі досвіду, зокрема, умовних рефлексів, організм припускає існування небезпеки.

Нарешті, стресор може, насправді, бути небезпечним. Достатньо його несподіваного характеру. Якщо ваш приятель, з кращих спонукань підкрався непомітно позаду, закрив вам очі долоньками і сказав у вухо: "Гав!", то стресорні зміни у вашому організмі будуть досить виражені, навіть не дивлячись на те, що він не мав ніяких шкідливих намірів. Стресогенно те, що викликає потребу нової адаптації, включень нової пристосовної програми та відмову від старої. Відбувається стресогенна зміна стереотипу. За Г. Сельє "не має значення, приємна або неприємна ситуація, з якою ми зіткнулися. Має значення лише інтенсивність потреби у розбудові або адаптації." У зв'язку з цим, слід зазначити роботи грузинського психолога Д. Н. Узнадзе та його теорії установки [144].

За Д.Н.Узнадзе, свідомість повною мірою включається тільки при відході від звичного стереотипу. В його класичному прикладі, поки собака гризе кістку і все йде відповідно до її очікування - вищі форми її психічної діяльності не включаються до регулювання поведінки. Працює "установка" - психологічний еквівалент динамічного стереотипу. У цих умовах активність стресогенних систем мінімальна. Але ось стався подив і накатана програма адаптації не спрацювала або спрацювала недостатньо - замість бажаного об'єкта в зубах тварини виявився камінь. Виникає необхідність переадаптації.

З психологічної точки зору, включаються найбільш тонкі механізми психічної діяльності тварини, що піднімають рівень свідомості над звичайним автоматичним функціонуванням. З патофізіологічної точки зору, починають працювати механізми стресу. Відомий вислів Д.Н.Узнадзе: "У ворота свідомості людина не увійде ніколи"- в контексті обговорюваної проблеми може означати, що саме стрес відкриває шлях через ці ворота. Ми

соціалізуємося, тобто входимо у ворота свідомості через навчання і виховання, але "корінь навчання гіркий" - так як ім'я йому - стрес.

За Г.Сельє: "Стрес - це аромат і смак життя та уникнути його може лише той, хто нічого не робить. Ми не повинні і не в змозі уникати стресу. Повна свобода від стресу означала б смерть. "Стресор може бути відсутній, як реальний об'єкт. Для стресу досить іміджу стресора - тобто спогади або сигналу про нього. Наслідки дії стресора можуть позначатися ще дуже довго, після того як він припинив діяти на організм реально. У людини особливо велику роль відіграють комунікативні стресори, що пов'язані з діяльністю другої сигнальної системи ("сила слова"). Тут справа абсолютно так само, як в імунній системі, де імунна відповідь може порушуватися не тільки самим антигеном, але й його антиїдіотипичним імунологічним іміджем. "Стрес, який викликаний необхідністю уживатися один з одним - головна причина нездужання" [104, 105].

Авторами було показано, що умовного рефлексу, який утворений шляхом багаторазового сполучення між стресором (циклофосфамідом викликає у щурів шлунково-кишковий розлад та імуносупресію) і солодким смаком сахарину, що додається в циклофосфамід, достатньо, щоб відтворювати надалі стрес і навіть стресогенний імунодефіцит одним тільки сахарином. Подібні стреси у відповідь на сигнальний подразник можуть лежати в основі ефекту плацебо і, безумовно, мали визначальне значення у відомих дослідах А. Д. Адо у 1952 році "зміни імунної відповіді умовнорефлекторним шляхом". У людей Р. Вейльєнт у 1979 році досліджуючи студентів Гарварда, показав, що особи з психічними відхиленнями, що виражаються в надлишковій тривожності, виявляють у катамнезі майже в 10 разів більшу захворюваність на соматичні захворювання.

Таким чином, намагаючись окреслити межі стресу, різні дослідники стикалися з труднощами об'єктивного характеру - настільки неспецифічна дія викликає таку метаболічну перебудову, що зачіпає всі аспекти обміну речовин. Тому важко сказати, який

орган або система органів залишається від стресу в стороні. Це призвело до включення в перелік нейроендокринних механізмів стресу діяльності безлічі гормонів та інших регуляторів. Але якщо хоча б в чисто дидактичних цілях, окреслити коло обов'язкових учасників стресу, то ми прийдемо до висновку, що є такі ланки, без мобілізації яких стрес в цілому відбутися не може. Це гіпоталамус, епіфіз, гіпофіз, наднирники і вегетативна нервова система. Наприклад, гіпофізектомія позбавляє тварин здатності до стресу, на відміну від видалення щитоподібної залози. З цього випливає, що ролі, які відіграють різні ланки нейроендокринної системи в стресі, глибоко нерівноцінні.

### **Онтогенетичні аспекти стресу**

Оскільки стрес - це екстрена адаптаційна програма, що включається як універсальна відповідь, що забезпечує невідкладні пристосувальні потреби на період пошуку і становлення специфічних для тієї або іншої ситуації програм, здатність до здійснення цього типового процесу виникає дуже рано, швидше за все, на початку фетогенезу. Стрес розглядається як посередник між середовищем і ресурсами генетичного апарату організму, засіб мобілізації резервів генетичної мінливості [141].

Сьогодні стрес визначається як посередник між середовищем і ресурсами генетичного апарату організму, засіб мобілізації резервів генетичної мінливості. У зв'язку з цим, точка зору, за якою здатність до стресу формується пізно і відсутня при народженні, в даний час представляє лише історичний інтерес [19].

Разом з тим, гіпоталамо-гіпофізарний нейросекреторний комплекс і наднирники плода характеризуються дуже значними особливостями, що роблять стрес в ранньому онтогенезі надзвичайно своєрідним.

Дрібноклітинні елементи гіпоталамуса, як більш філогенетично молоді, формуються в ході індивідуального розвитку пізніше, ніж крупноклітинні. Відповідно, в гіпофізі задня

частка формується раніше, ніж серединне підвищення і аденогіпофіз.

Відомо, що ацидофіли гіпофіза визначаються у плода людини, приблизно, з 13-15-ти тижнів гестаційного віку і секреторно активні з 20-ти тижнів. Вазопресин виявляється у людини в екстрактах гіпоталамуса і гіпофіза на 11-й, а окситоцин - починаючи з 14-го тижня кінематогенезу. Очевидно, що спочатку секреція тропних гормонів гіпофіза у плода регулюється нонапептидами і тільки потім, до 16-18 тижня, встановлюється регуляція виділенням ліберинів і статинів у порталний кровотік.

Дія тропних гормонів гіпофіза необхідна для нормального гістогенезу кори надниркових залоз, тому що у дітей-аненцефалів вона залишається незрілою. Основним первинним тропним гормоном для адренкортикоцитів на початковому етапі їх розвитку у плода є  $\beta$ -МСГ, потім розвивається тропний контроль за допомогою АКТГ, секреція якого значно посилюється, починаючи з 20-22-го тижня і в аденогіпофізі пізнього плода перевершує подібні показники дорослих. Вазопресин, на відміну від постнатального онтогенезу, не проявляє у плода адренкортикотропної активності, синергічної з цими гормонами. Добові ритми секреції кортикотропін-релізінг фактору (КРФ) і адренкортикотропного гормону (АКТГ) у плода відсутні, і залишаються не цілком сформованими до позаутробного віку - до 3 року життя.

Надниркові залози у 4-місячного плода вже мають масу, яка зіставляється з масою нирок і знаходяться в періоді свого розквіту, що пов'язаний з дуже специфічною стадією гістогенезу. В подальші періоди індивідуального розвитку їх відносна маса більше не визначається такою значною.

Згідно класичних даних [104-108], до 3-го місяця гестаційного віку кора надниркових залоз представлена зародковою мало-диференційованою тканиною. Пізніше в ній можна виділити пучкову зону, специфічну фетальну зону, яка до 8-го місяця стає

різко домінуючою, а також сітчасту зону, яка до 8-го місяця зливається з фетальною.

На момент пологів до 80% товщини кори наднирника представлено фетальною зоною. Тим дивніше, що протягом усього першого року позаутробного життя ця унікальна складова кори надниркових залоз плода стрімко інволює, паралельно розширенню пучкової і появі оформленої клубочкової зон. В період між 3-м і 9-м роками життя фетальна зона стає рудиментарною і зовсім зникає до 10-11-ти років. Весь цей час вираженість клубочкової зони наростає, і цей процес триває до четвертого десятиліття життя. Наростає і товщина пучкової зони, але протягом більш короткого часу: після 12-ти років вона залишається стабільно вираженою, аж до глибокої старості. Після 3-х років частина фетальної зони заміщується на сітчасту, яка зазнає бурхливого прогресу в період статевого дозрівання і досягає максимуму свого розвитку в третьому десятилітті життя. У пізньому онтогенезі значно зменшується товщина клубочкової зони і дещо скорочується ширина сітчастої.

Кортикостероїди виявляються в корі надниркових залоз людини, починаючи з 8-9-го тижня ембріонального розвитку. До пізнього фетогенезу, переважним глюкокортикоїдним гормоном плода служить кортизол, проте до моменту пологів частка кортикостерону наростає майже до 50%.

Найбільш інтригуючою особливістю функції кори надниркових залоз плода залишається роль фетальної зони, яка виявлена не у всіх тварин, а лише у частини приматів, деяких котячих і морського лева. Встановлено, що у всіх цих видів фетальна зона формує андрогенний стероїд дегідроепіандростерон, який печінка плода перетворює в 16-окси-дегідроепіандростерон, а плацента - в естрогенний гормон естріол, що виділяється у вагітної жінки з сечею. У матерів - вагітних аненцефалами з недорозвиненою корою надниркових залоз рівень естріолу складає менше 10% від норми, що вказує на походження цього гормону з фетальної зони кори надниркових залоз плода.



Можливо, ця особливість забезпечує більш андрогенний характер стресу в пізній фетальний і ранній неонатальний період, що, як показано вище, може перешкоджати виснажуючому катаболічному впливу ранньої неонатальної адаптації та дозволяє уникати дистресу. У той же час, перетворення 16-оксидегідроепіандростерону в плаценті в естріол, цілком ймовірно, оберігає материнський організм від надлишкової фетальної андрогенізації і, як показано нижче, має важливе значення для розвитку гормональної кризи новонароджених.

Мозкова речовина плода виробляє, переважно, норадреналін. Тільки в другій половині першого року позаутробного життя секреція адреналіну починає переважати. Після року життя формується адреналовий тип секреції хромафіноцитів і співвідношення адреналіну і норадреналіну стабілізуються на рівні 4:1, що характерний для всього подальшого життя [85].

Етапною подією в усьому онтогенезі людини є пологи, що супроводжуються унікальним за силою і за своїм значенням адаптивним родовим стресом.

Ставлення до родового стресу в акушерстві та неонатології значно змінювалося в міру поглиблення уявлень про його механізми та наслідки. Ще до появи вчення про стрес, практика повитух однозначно свідчила про те, що стрес під час пологів буває необхідним для ранньої адаптації новонародженого. При відсутності першого вдиху, ними по відношенню до дитини застосовувалися досить серйозні стресуючі процедури, типу енергійних ляпанців і навіть поперемінного занурення в гарячу і холодну воду. Разом з тим, здоровий глузд непрофесіоналів, що живе в кожному лікарі, а тим більше - в пацієнті, схилив до думки про шкідливість сильного стресу для «незміцнілого організму». У цьому питанні, як і в багатьох інших, в період початку науково-технічної революції у фахівців з'явилася оптимістична впевненість, що озброєна знаннями людина розумніше природи.

Тому, з розвитком технічних можливостей медицини стали все частіше використовувати допомогу роженьці, щоб уберегти

новонародженого і матір від стресу пологів. Все ширше став практикуватися кесарський розтин, причому в медично розвинених країнах *sectio caesarica* проводили в шістдесятих і сімдесятих роках не тільки за прямими медичними показаннями, але й за бажанням батьків. З іншого боку, ентузіасти пологів у воду з патріархальним натхненням наполягали, що їхній метод допомоги роженцям - самий фізіологічний, так як він, нібито, пом'якшує родовий стрес.

Таким чином, в непотрібності страждання, що супроводжує нашу появу на світ, були парадоксально-одноставно впевнені і адепти технологічного прогресу, і традиціоналісти.

Однак, епідеміологічні дослідження встановили, що кесарський розтин, знижує рівень гормонів стресу в крові новонародженого в 8-10 разів, вкрай несприятливо позначається на процесах ранньої неонатальної адаптації. Особливо погіршується і сповільнюється перебудова роботи серцево-судинної та дихальної систем новонародженого, стосовно до позаутробного існування. Зростає частота хвороб гіалінових мембран і персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених. Пізніше закривається боталів проток, повільніше розправляється антенатальний ателектаз, на першому році життя зростає ризик пневмоній і пневмопатій.

З іншого боку, багато ситуацій, що, як здавалося, можуть тільки посилити перинатальний стрес, парадоксальним чином покращують перебіг ранньої неонатальної адаптації та знижують ризик респіраторного дистрес-синдрому та інших порушень у новонароджених. Найяскравішим прикладом, можливо, є значне зменшення частоти хвороб гіалінових мембран у дітей, які народжені матерями-наркоманками.

Як зазначив У.Х.Ю.Віктор у 1989 році, особливо великою виявилася профілактична роль героїнової наркоманії. Відносне зниження ймовірності цього захворювання, що становить результат інадаптації дихальної системи новонароджених (тобто своєрідну неонатальну хворобу порушеної адаптації) зазначено і при інших стресуючих плід умовах: гіпертензії вагітних, тривалому

безводному періоді, інтенсивній родовій діяльності, хронічному відшаруванні плаценти, введенні окситоцину і плацентарній недостатності.

За сучасними уявленнями, родовий стрес - благотворний для неонатальної адаптації фактор, що відіграє в її розвитку та результаті ключову роль. Положення Г. Сельє «Стресу не слід уникати» повною мірою можна застосувати і до даної специфічної ситуації.

Нині в перинатології домінують уявлення, що оцінюють родовий стрес, насамперед, як процес надзвичайний, прямо-таки фантастичний за інтенсивністю, мобілізації активності надниркової системи і хромафінної тканини. Щоб оцінити всю унікальність родового стресу, як найсильнішого в житті індивіду, достатньо вказати, що концентрації катехоламінів при нормальних фізіологічних пологах у крові новонародженого обов'язково досягають рівня близько 50 нМ/л. У дорослих навіть при феохромоцитомі, що закінчується інсультом, ці цифри не перевищують 35 нМ/л! Якщо є інтранатальна гіпоксія середньої тяжкості, то можуть бути зареєстровані концентрації катехоламінів у новонародженого, що досягають зовсім вже надзвичайної величини в 1000 нМ/л, немислимої при найжахливіших постнатальних стресах, у найміцніших і сильних дорослих індивідів. Дуже значно збільшується і концентрація кортикостероїдів. Ці суперконцентрації гормонів стресу немовля добре переносить. Незважаючи на найглибший вплив родового стресу на всі аспекти постнатального функціонування організму, він залишається, як правило, менш патогенним, ніж понадінтенсивні стреси у дорослих.

Отже, родовий стрес має надзвичайну силу, велику адаптогенну і вкрай мало виражену патогенну дію.

Причини цього полягають в іншому гормональному спектрі стресорної реакції у плода, в порівнянні з дорослим організмом. Якщо у дорослих велика частина катехоламінів при стресі надходить у кров з мозкової речовини надниркових залоз, у

відповідь на нервовий сигнал і представлена на 85% адреналіном, то у плода в пологах катехоламіни звільняються, в основному, екстраадреналовою хромафінною тканиною (зокрема, парагангліями, особливо великим органом Цукеркандля) у відповідь на пряму механічну стимуляцію (стиснення голови і тулуба) в акті пологів і на гіпоксію. Цей процес не опосередкований нервами. У плода на 90%, а в акті пологів - на 55-60% катехоламіни при стресі представлені норадреналіном. Використовуючи термінологію У. Кеннона, можна сказати, що кожен з нас з'являється в цей світ левом!

Тільки до 3-4-го місяця позаутробного життя параганглії інволюють у грудної дитини настільки, що адреналова секреція при стресі починає значно переважати. Певну роль відіграють і наростаючі функціональні можливості пучкової зони кори надниркових залоз, оскільки відомо, що саме високий рівень глюкокортикоїдів у пологах і в більш пізньому періоді сприяє метилуванню норадреналіну в адреналін.

Своєрідність стероїдної відповіді при стресі плода полягає в значній стимуляції викиду в кров не тільки глюкокортикоїдів, серед яких більшу, ніж у дорослих, роль відіграє кортикостерон, але й прогестерона, а також андрогенних стероїдів фетальної зони. Значна активізація системи ендогенних опіатів відбувається при прикладанні дитини до материнських грудей. Крім того, саме грудне молоко і, особливо, молозиво, як згадувалося вище, містить і опіати (казморфін) і ендорфінопродукуючі лейкоцити. Грудне вигодовування, як фактор неонатальної адаптації, сприяє виходу з пологового стресу без дистресу. Активація ендорфінових антидистресорних механізмів сприяє розвитку добре відомого феномену - різкого зниження функціональної активності надниркових залоз при фізіологічному протіканні неонатального періоду на 3-4 день після родового стресу, яке характерно для всіх ссавців.

Як свідчать дані [104-108], норадреналін і кортикостероїди при родовому стресі забезпечують початок постнатальної адаптації

та збільшення антигіпоксичної резистентності не тільки класичним шляхом перерозподілу енергетичних ресурсів за схемою, що обговорювалася вище, а й завдяки дії наступних механізмів:

- легені і бронхи плода секретують особливу безбілкову рідину, що заповнює до моменту пологів альвеоли і трахеобронхіальне дерево. Її кількість сягає 30 мл/кг маси тіла плода. Легенева рідина виділяється клітинами завдяки дії особливого обертового білка-переносника плазматичних мембран - хлор-бікарбонатного насоса. Цей насос екскретує хлор і воду в обмін на гідрокарбонат-аніон. Він тісно пов'язаний з  $\beta$ -адренорецепторами мембрани. Під дією норадреналіну при перинатальному стресі відбувається стрімке зворотне активне всмоктування води і хлоридів, що служить головним механізмом випорожнення трахеобронхіального дерева для підготовки до першого вдиху. Додаткову механічну роль відіграють здавлювання грудної клітки при фізіологічних пологах. При цьому, обидва фактори відсутні при *sectio caesariae*;

- приблизно з 25-го тижня вагітності альвеоцити 2-го типу і, можливо, легеневі макрофаги, починають виробляти білково-фосфоліпідний комплекс, відомий під умовною назвою сурфактант. При цьому, використовуються в якості сировини ліпопротеїди, які принесені від плаценти і (в основному) з жирової тканини плода. Останній потік стає значним тільки в кінці вагітності, так як плід пізно набирає жирові запаси. З цієї причини недоношеність драматично позначається на сурфактантоутворювальній, і істотна частина сурфактанту формується після 35-ти тижнів гестаційного віку.

Клітини-продуценти сурфактанту формують його в гранулярній ендоплазматичній сітці (ГЕС) і пластинчастому комплексі та накопичують у вигляді мультиламелярних тілець - особливих ліпосом з характерною мультиплікацією мембран, що типові для багатьох процесів ліпогенезу. Глюкокортикоїди і естріол, що формуються плацентою з фетальних надниркових андрогенів значно посилюють синтез сурфактанту, а норадреналін,

діючи на  $\beta_2$ -адренорецептори альвеоцитів, викликає секрецію мультиламелярних тілець в альвеоли, де сурфактант пов'язує воду, переходить в рідкокристалічну форму і, за участю кальцію і апопротеїнів формує спочатку мієлінові трубки, а потім - мономолекулярний шар на внутрішній поверхні альвеол і термінальних повітроносних шляхів. Цей шар уподібнює альвеолу недокаченому м'ячику, перешкоджаючи її «хляпанню» при зменшенні діаметра і полегшуючи розширення на вдиху, за рахунок впливу на залежність сил поверхневого натягу від діаметра легневих пухирців.

Таким чином, норадреналін і глюкокортикоїди забезпечують полегшене розправлення пренатального ателектазу, що існує у плода і сприяє вентиляції та перфузії малого кола. Синтезу сурфактанту сприяють і ендорфіни, що, очевидно, пояснює знижену частоту хвороб гіалінових мембран у дітей, які народжені опіодними наркоманками. Місцеві апудоцитарні клітини - продуценти опіодних нейропептидів добре представлені в легенях плода. На жаль, у недоношених дітей кількість норадреналінових рецепторів у легенях різко знижено, що обмежує захисний ефект родового стресу у цієї групи дітей;

- у плода лівий шлуночок посилає більш оксигеновану кров (близько 30% загального викиду) до мозку і серця, а правий, синхронно, через боталову протоку, направляє до 40% серцевого викиду в низхідну аорту, нижче відгалуження каротидного стовбура. Тільки близько 10% серцевого викиду перфузують легені, тому що, через пренатальний ателектаз останні знаходяться в порожньому стані, а відповідно - опір малого кола дуже високий. Це дозволяє підтримувати роботу серця на мінімальному необхідному рівні.

В період пологів, під впливом норадреналіну і глюкокортикоїдів відбувається вищеописаний процес розправлення легень і тиск в малому колі знижується. Так як норадреналові рецептори мало представлені в легневих судинах плода, стрес викликає спазм периферійних судин, в основному, у великому колі

і не посилює відносну легеневу гіпертензію, що існує у плода. Більше того, через норадреналовий характер катехоламінової секреції і особливостей розподілу катехоламінових рецепторів у серці плода, його міокард відповідає на стрес не тахікардією, як у дорослих, а брадикардією - як у пірнаючих тварин (тюленя, моржа, морського лева кашалота).

Цікаво, що всі ці види тварин мають також інші анатомо-фізіологічні особливості, що властиві новонародженому - сильний розвиток бурого жиру, багате представництво парагангліїв, а морський лев - навіть фетальну зону в корі надниркових залоз. Безумовно, комплекс адаптації до глибоководного пірнання в холодній воді використовується природою, коли дитина робить свій перший і головний «нирок» - на цей бік світу! Дослідження вмісту гормонів стресу у новонароджених при пологах у воду показали, що цей спосіб рододопомоги призводить не до зниження родового стресу, як вважали спочатку його розробники, а до активації норадреналової і глюкокортикоїдної відповіді;

- коронарний і мозковий кровотік активізується при родовому стресі, а периферійний кровообіг в деяких менш життєво важливих органах знижується. Брадикардія економить енергетичні резерви міокарда під час пологів. У зв'язку з цим, незважаючи на гіперкатехоламінемію і підвищення рівня вільних жирних кислот, не настає аритмій, що часто провоковані стресом у дорослих. У 70-х роках ХХ століття будь-які ознаки нерегулярних аритмій у плода в пологах і навіть виражена брадикардія однозначно розцінювалися, як ознака, що загрожує життю асфіксією. В даний час прийнято вважати, що згадані особливості серцевої діяльності при родовому стресі не можуть вважатися свідченням загрозованої асфіксії, якщо тільки немає супутніх ознак змішаного або декомпенсованого ацидозу [15];

- розправлення легень сприяє підвищенню парціальної напруги кисню в крові. У відповідь на це, гладком'язові клітини легневих судин секретують простагландин Е<sub>2</sub> і простагландин, що розширюють судини малого кола. У боталовій протоці пренатальна

секреція цих похідних арахідонової кислоти гладенькими міоцитами пригнічується глюкокортикоїдами і підвищенням парціальної напруги O<sub>2</sub> і цей судинний шунт фізіологічно закривається протягом перших 24 годин позаутробного життя, за сприяння норадреналіну, а також місцевих тромбоксанів і простагландіну F<sub>2α</sub>.

Таким чином, родовий стрес і його взаємодія з місцевими регуляторами арахідонового каскаду виявляється вирішальним фактором у переході до двотактної роботи шлуночків серця, в компенсації пренатальної легеневої гіпертензії та у закритті боталової протоки.

Глибока дія родового стресу позначається на всіх аспектах метаболізму у новонародженого і накладає свій відбиток на функцію різних органів та систем у вигляді так званих транзиторних станів раннього неонатального періоду. В даний час їх виділяють більше десятка і в розвитку багатьох з них родовий стрес відіграє істотну або вирішальну роль [141].

Транзиторна втрата початкової маси тіла (в нормі - на 3-10%) відображає катаболічну спрямованість метаболізму, що встановлюється в перші дні позаутробного життя під впливом гормонів родового стресу і глюкагону. Характерно, що при ранньому прикладанні до грудей транзиторна втрата початкової маси тіла пом'якшується.

При загальній катаболічній спрямованості обміну, в умовах новонародженості запаси глікогену обмежені, а значній активації глюконеогенезу перешкоджає досить активна продукція інсуліну. Тому родовий стрес, на відміну від його класичного «дорослого» варіанту протікає без гіперглікемії і навіть на тлі транзиторної гіпоглікемії, оскільки глюкоза інтенсивно споживається тканинами новонародженого. Активація ліполізу в бурому жирі є в цих умовах основним засобом мобілізації енергії. Паралельно протікає бурхливий гліколіз і розвивається транзиторний метаболічний ацидоз.



Транзиторна гіпертермія, яка спостерігається на 3-5-й день життя частково викликана залповим ліполізом бурого жиру під впливом норадреналіну. Транзиторна гіпотермія в перші години після народження відображає стресорне обмеження периферійного шкірного кровотоку.

Гормональна криза новонароджених, що виявляється у нагубанні молочних залоз, десквамативному вульвовагініті та транзиторній метрорагії дівчаток, вуграх, арборизації носової слизи, гіперпігментації і набряку шкіри зовнішніх статевих органів - може пояснюватися вкрай високим рівнем естрогенів у новонароджених, фетальна зона яких при перинатальному стресі виробляє дегідроепіандростерон, який переходить в естріол. Крім того, після пологів рівень естрогенів швидко зменшується в десятки і сотні разів, що призводить до відторгнення маткової слизової і змушує молочні залози посилено реагувати на пролактин, концентрації якого в момент пологів і після них істотно підвищені.

У розвитку транзиторної диспепсії новонароджених можуть брати участь стресорні ерозії слизової оболонки органів шлунково-кишкового тракту. Приблизно в 0,5% випадків, при недостатньому згортанні крові, на тлі гіповітамінозу К і транзиторної недостатності функції печінки, ерозії та виразки, що утворилися в ШКТ в ході родового стресу, можуть давати значні кровотечі, що становить вже патогенетичну основу для розвитку геморагічної хвороби новонароджених (*melaena neonatorum*).

Транзиторна гіперурикемія в чималому ступені обумовлена апоптозом безлічі клітинних елементів під впливом надлишку глюкокортикоїдів, що приводить до посилення утворення уратів з нуклеїнових кислот.

Транзиторна поліцитемія (особливо нейтрофільний лейкоцитоз), а також висока інтенсивність еритропоезу і поліглобулії - значною мірою пов'язані з впливом гормонів стресу на кістковий мозок, стресорною демаргінацією гранулоцитів і посиленням синтезу білка в печінці.

Транзиторні зміни лейкоцитарної формули після пологів полягають у швидкому підвищенні частки лімфоцитів (так званий «перший перехрест»), коли процентний вміст цих клітин і нейтрофілів зрівнюється, відбувається до 4-5-го дня позаутробного життя). Ці зміни являють собою класичний наслідок стресорного хоумінга і апоптозу лімфоїдних клітин з наступним відновленням. Після пологів відзначається хоумінг еозинофілів, еозинопенія в крові, а іноді - транзиторна папуло-везикулезний висип з еозинофільною інфільтрацією шкіри. Це явище також можна пов'язати з дією глюкокортикоїдів.

Ранній і, особливо, пренатальний та інтранатальний стрес суттєво впливає на ЦНС. Показано, що інтранатальний стрес плода через вплив на організм вагітних самок ссавців значно змінює формування норадренергічного контролю функцій гіпоталамо-гіпофізарного нейросекреторного апарату, зокрема, відбувається зниження кількості адренорецепторів і збільшення чисельності серотонінорецепторів, а також активація тирозин-гідроксилази.

У потомства, яке отримане від самок, які підлягали стресу знижується відповідь на емоційно-психологічний стрес. Індуковані пренатальним стресом зміни носять стійкий, а у частини потомства - перманентний характер [116]. Родовий стрес бере участь в активації пам'яті та розумової діяльності новонародженого і в механізмах неонатального поведінкового імпринтингу.

У постнатальному житті ряд періодів характеризується підвищеною частотою стресів і патологій, що пов'язані з порушенням адаптації. Статистика ураженості багатьма хворобами порушеної адаптації, наприклад ерозивною гастродуоденопатією, має піки, що пов'язані з початком стресів шкільного життя.

У підлітковий період невідповідність між збільшеними біологічними можливостями індивіда та його соціально-обмеженим «дитячим» ієрархічним положенням стає джерелом важких стресів. Не випадково серед підлітків частіше зустрічаються виразкові хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, ожиріння, гіпертензії та інші стрес-асоційовані форми патологій. Вегетативно - судинна

дистонія і юнацький диспитуїтаризм (або синдром ювенільного ожиріння з рожевими стріями) представляють характерні для підліткової медицини форми патології, патогенез якої пов'язаний, головним чином, з віковим стресорним перевантаженням, а також транзиторною нестійкістю функцій гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та симпатoadреналового апарату у підлітків [100, 101].

Не може залишитися без уваги і питання про стрес у пізній стадії онтогенезу. Г. Сельє писав, що старість, сама по собі, знижує емоційно-психологічний поріг стресорної реакції, оскільки старіючи і наближаючись до завершення своєї кар'єри, людина ставить під сумнів цінність своїх власних досягнень. Усвідомлюючи обмеженість своїх можливостей і ресурсів, індивід все рідше виявляється в змозі уникнути дистресу, так як можлива зміна рівня самооцінки, а значить і закріплення стану хронічної незадоволеності.

Жорсткість стереотипів і корелятивних рефлекторних зв'язків, що визначають поведінку, з віком наростають. А це означає, що психологічно все важче уникнути стресуючої неузгодженості між ситуацією і поведінковою програмою. Основоположник вчення про стрес пов'язував сам процес старіння з розтратою кінцевого запасу адаптаційної енергії, або ж з невідповідністю між запрограмованими і реальними темпами її використання.

Однак, в пізньому онтогенезі в пучковій зоні кори надниркових залоз, на відміну від інших її зон, не відзначається виражених інволютивних змін, що дозволяє говорити про тривале збереження стресорезистентного потенціалу. Лише в дуже глибокій старості знаходять ознаки зниження функціональних можливостей цієї зони. Стабільною залишається до глибокої старості і секреція наднирникових катехоламінів. Хоча сама здатність генерувати стрес зберігається до кінця онтогенезу. Зниження захисної ролі стресу і почастищення хвороб порушеною адаптації з віком – є встановлений факт [137]. Це змушує шукати ознаки «вікового виснаження адаптаційної енергії», існування якого постулював Г.

Сельє, за межами самих надниркових залоз, в гіпоталамо-гіпофізарному нейросекреторному комплексі, або в зміні потенціалів антистресорних систем організму. Свідчення подібних змін існують.

В досліджах на щурах встановлено [16-20], що з віком знижується інгібуюча дія кортикостероїдів на продукцію КРФ і АКТГ, разом з тим здатність гіпофіза синтезувати АКТГ у дуже старих особин виявляється також зниженою.

Проте, для людини подібні дані відсутні, а кількість клітин, що виробляють проопіломеланокортин (ПОМК) в аденогіпофізі старих навіть збільшується. З віком гіпоталамус збіднюється серотонінергічними нервовими закінченнями, що вважається найголовнішою з причин вікового згладжування добового ритму у роботі гіпоталамо-гіпофізарної системи. Є підстави пов'язувати вікове зниження чутливості аденогіпофіза до кортиколіберіну із судинними порушеннями в портальній системі гіпофіза, що часто зустрічаються в старості.

Дуже важливим є вивчення вікових змін антиокислювальних систем, що мобілізуються при фізіологічному виході зі стресу, зокрема, ключовим може бути вплив віку і хронічного стресу на роль супероксиддисмутази тобто ферменту, активність якого дуже тісно пов'язана у ряду тварин зі швидкістю старіння. Не виключено, що в старості зменшується антидистресорна активність системи ендогенних опіатів. Однак, на даний момент експериментальних даних по цих аспектах протікання стресу в пізньому онтогенезі недостатньо для будь-яких однозначних висновків.

Таким чином, стрес супроводжує людину все життя - від першого до останнього подиху. Саме тому жоден інший біологічний процес не зробив такого серйозного впливу на весь людський соціум, на психологію людини, педагогіку, творчість - на всю сукупність надбіологічних проявів індивідуальності, всю людську цивілізацію. Не буде великим перебільшенням сказати, що багато чого на історичному шляху людства народилося завдяки бажанню уникнути стресу або вистояти при стресі.

## Стрес і хвороби адаптації

Захворювання, ймовірність його виникнення та важкість перебігу що збільшуються стресом, Сельє назвав "хворобами адаптації", а в пізніх роботах - "хворобами цивілізації", маючи на увазі, що зміни екології людини у великих містах індустріального суспільства збільшують силу і тривалість стресів, роблячи існування все менше монотонним і вносячи відому неузгодженість між філогенетично адаптивними стереотипами і новими адаптивними викликами техносоціального середовища. У вітчизняній літературі більш популярним є термін "хвороби порушеної або перенапруженої адаптації".

Аналіз цих хвороб переконує в тому, що, переважно, все це розлади тих інсулінозалежних органів і тканин, які під час стресу виявляються в метаболічному програді.

Стрес, особливо, хронічний і невдалий, є важливим фактором ризику виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки, імунодефіцитів та їх наслідків, включаючи інфекції, паразитарні та онкологічні захворювання, ожиріння, остеохондрозу, артрозу і артритів, цукрового діабету (відносно його виявлення, а не першопричин). Судинна стінка, яку також розглядають, за висловом Д. Ст. Калицина [134], як високоспеціалізовану сполучнотканинну інсулінозалежну структуру, уражається атеросклерозом і гіпертензією, для яких стрес теж визнаний важливим ризик-чинником.

Відомо, що стрес сприяє імпотенції, безпліддю, гіпогалакції - з причин, описаних вище. Продукція окситоцину пригнічується болем і стресом, що може порушити пологи і лактацію. Існують спостереження, що документують можливість стресогенної затримки росту і фізичного розвитку дітей у вкрай несприятливій психічній обстановці сирітських притулків (згадаємо "Жерстяний барабан" Ф. Шлендорфа і хлопчика, який не зростав, протестуючи проти стресогенності дорослого світу). В експериментах на щурах

показана можливість збільшення патології різних органів із-за дистресу, викликаного скупченістю і хронічним шумом [120].

Нарешті, до хвороб порушеної адаптації можуть бути по праву віднесені всі порушення, що пов'язані зі спробами психофізіологічної компенсації недостатніх функцій стрес-лімітуючих систем. Якщо опіатергічні системи з соціальних, медичних або генетичних причин не можуть працювати ефективно, індивід шукає штучних джерел "ендорфінізації".

В даний час встановлена роль абсолютної і відносної (по відношенню до потреб стрес-лімітування) опіатергічної недостатності у патогенезі алкоголізму, тютюнової залежності, наркотизму. Опіатергічна недостатність, що спровокована у наркоманів придушенням власної продукції опіатів, десенсибілізацією рецепторів і, можливо, аутоіммунними антирецепторними відповідями антиідіотипичного характеру, лежить в основі механізму наркотичної залежності та синдрому абстиненції. Дизрегуляція опіатергічних стрес-лімітуючих систем має саме пряме відношення і до виникнення психічних розладів.

При маніакально-депресивному психозі виявлені біполярні зміни рівня ендорфінів та відповідні зміни настрою. При шизофренії багатьма авторами відзначений надлишок опіатергічних агентів спинномозкової рідини, крові і гіперактивність дофамінергічних нейронів лімбічних структур, що мають опіоїди як ко-трансмітерів [14-20].

Разом з тим, є окремі повідомлення про терапевтичну ефективність опіатів при шизофреноподібних психозах [16]. У будь-якому випадку, психози не можуть бути виключені з числа хвороб порушеною адаптації.

Автор свідчить, що своєрідною недостатністю гіпоталамічних стресогенних механізмів обумовлений, на наш погляд, синдром хронічної втоми. Синдром, який має частоту близько 37 випадків на 100 000 населення, характеризується стомлюваністю, причому відчуття втоми і нездатність до зосередження не знімаються відпочинком. Це супроводжується часто депресією, головним

болем, бодем у горлі і збільшенням лімфовузлів, хворобливістю суглобів, міальгіями, розладами сну, неврозамаи, субфебрилітетом. Рідше відзначають втрату ваги, диспепсії, алергічні прояви. Лабораторні дані свідчать про недостатню продукцію кортиколіберину і глюкокортикоїдів, тенденцію до гіпоглікемії.

У минулому реєструвалися епідемічні спалахи даного синдрому в Ісландії (1948), Англії (1955) і США (неодноразово до наших днів). Імунологічні дослідження показали, що синдром пов'язаний з перенесеними вірусними інфекціями (мононуклеоз, ентеровірусна і герпетична інфекція, цитомегаловірусна інфекція). Всі ці віруси або викликають аутоімунні ускладнення у схильних до аутоалергії осіб або навіть, як цитомегаловірус, здатні безпосередньо вражати наднирники. Так як у хворих відзначаються прояви аутоалергії до ядерних антигенів, надлишок деяких токсичних для адренкортикоцитів цитокінів та інші імунологічні порушення, можна вважати, що мова йде про обмежені форми гіпоталамічного енцефаліту, що відображається на стресорному потенціалі організму.

Отже, хронічний стрес патогенен, особливо, для осіб з недостатністю стрес-лімітуючих механізмів, гіпопітутаризмом гіпокортицизмом, синдромом хронічної втоми і лімфатико-гіпопластичним діатезом. Патогенність стресу посилюється його невдалим, з точки зору індивіду результатом. Стресогенна патологія, в основному, стосується інсулінозалежних органів і тканин.

За сучасними уявленнями [119; 120], характер виходу зі стресу альтернативний і визначається тривалістю та силою стресорного стимулу і генетичними особливостями стрес-лімітуючих систем індивіда. Велике значення має результат стресу в контексті індивідуальної системи пріоритетів і цінностей, оскільки від цього залежить рівень функціонування стрес-лімітуючих механізмів. Серед них центральне місце займають ендогенні опіати.

Опій, що готується з молочного соку маку *Papaver somniferum*, відомий тисячоліття. У ХІХ столітті з нього були виділені діючі

початки - алкалоїди морфін і 3-метил-оксиморфін (кодеїн). Сотні мільйонів пацієнтів отримали полегшення і були врятовані завдяки лікарського застосування опіатів. Але сотні мільйонів людей у всьому світі є опіатними наркоманами. Соціальним відгомонам цього були в історії цивілізації такі глобальні події, як опіумні війни і створення мегаполісів типу Гонконгу.

У наш час до рослинних опіоїдів додалися численні напівсинтетичні (серед яких особливо велику соціальну значимість має отриманий Ф. Хофманом в 1898 році діацетилморфін, відомий як героїн) і синтетичні агенти (бупренорфін, метадон, пентазоцин та ін.)

В середині ХХ століття з'ясувалося, що дуже малі кількості опіатів, що вводяться топічно в деякі відділи ЦНС (перивентрикулярне ядро і сіру речовину навколо силвієва водопроводу) викликають надзвичайно сильну і тривалу анальгезію.

Досліди по вивченню зв'язування міченого морфіну з нейрональними мембранами, які виділені з різних відділів мозку і мають відношення до стресу, болю й емоцій, показали, що в ЦНС є високоафінні морфінові рецептори [115].

Але невже еволюція чи творець хотіли, щоб людина курила опій? Шведський фармаколог Л. Тереніус, один з першовідкривачів опіоїдних рецепторів, висловив ідею, що якщо в ЦНС існують спеціалізовані високоафінні ділянки зв'язування морфіну, то повинні бути і його природні ендogenous регуляторні аналоги. Першим доказом стала блокада електроанальгезії і посилення болю налоксоном, конкурентним антагоністом морфінових рецепторів, що були відкриті Джекобом і колегами у 1974 році.

Все це призвело до детального вивчення ендogenous природних лігандів морфінових рецепторів. Незабаром такі природні опіати були знайдені. Це були пентапептиди лей-енкефалін і мет-енкефалін, які були виявлені шотландськими біохіміками Х. Костерлицем і Дж. Хьюзом в мозку у 1975 р.. Пізніше були встановлені інші природні опіати організму.



Наявність енкефалінової послідовності в  $\beta$ -ліпотропині гіпофіза привернуло увагу до пошуків гіпофізарних опіатів і у 1976 році Ч. Х. Чи і колеги виявили  $\beta$ -ендорфін.

В даний час ендогенні опіодні нейропептиди поділяють на три сімейства: проенкефалінові, проопіомеланокортинові та продинорфінові, за назвами трьох поліпептидних попередників:

- проенкефалін являє собою, крім службових послідовностей, повторений 7 разів опіодний ланцюжок амінокислот, що включає 1 повну молекулу лей-енкефаліну і 6 повних молекул мет-енкефаліну, що з нього і виникають;

- проопіомеланокортин (ПОМК) вже розглядався вище, при обговоренні ролі гіпофіза в стресі. Нагадаємо, що він містить повні послідовності  $\gamma$ -меланоцитостимулюючого гормону ( $\gamma$ -МСГ), АКТГ (у структурі якого можуть бути виділені  $\alpha$ -МСГ і CLIP або кортикотропіноподібний проміжний поліпептид),  $\beta$ -ліпотропину ( $\beta$ -ЛПГ, з якого можуть процесуватися послідовно  $\gamma$ -ліпотропин та його фрагмент –  $\beta$ -МСГ),  $\beta$ -ендорфіну (амінокислотні залишки 61-91),  $\alpha$ -ендорфіну (61-76) і  $\gamma$ -ендорфіну (61-77), а також N-кінцевий мітогенний для клубочкової зони глікопептид з 76 амінокислот. Крім того, ділянка проопіомеланокортину між АКТГ і  $\beta$ -ендорфіном гомологічна  $\alpha$ -інтерферону, а ділянка  $\beta$ -ЛПГ ідентична мет-енкефаліну, який, синтезується з іншого власного попередника. З усього цього сузір'я біорегуляторів проопіомеланокортинової групи найбільше фізіологічне значення має, в якості ендогенного опіату,  $\beta$ -ендорфін;

- продинорфін має три опіодних ділянки, що дають при посттрансляційному протеолізі динорфін А (17 амінокислот), динорфін В (13 амінокислот), відомий як складова частина так званого лей-морфіну, а також  $\alpha$ - і  $\beta$ -неоендорфін.

Всі природні людські, тваринні та рослинні опіоїди містять ключову тетрапептидну послідовність тирозингліцин-гліцин-фенілаланін, яка становить основу їх ефективності. Ця послідовність встановлена еволюцією давно, тому різноманітність

тваринних і рослинних опіоїдів не вичерпується цими нейропептидами. У зимовосплячих тварин виявлений також дерморфін.

За деякими даними [116], його продукція активізується, коли вони впадають у сплячку. Так що, знайомий нам з дитинства образ ведмедя, з насолодою смокчучого лапу, дуже близький до проблем фізіології опіоїдного регулювання. Введення дерморфіну їжаку, який в нормі не спить взимку, пробуджує в нього цей стародавній стереотип реактивності.

Відомо, що у грудному молоці тварин і людини міститься казморфін, який всмоктується в кишечнику новонародженого і має протективну дію в період подолання негативних наслідків родового стресу та ранньої неонатальної адаптації, а також бере участь у позитивному підкріпленні стереотипів, що створюються у взаєминах матері і дитини у фізіологічному грудному вигодовуванні. Опіоїдний замінник андамін виявлений навіть в шоколаді, що виправдовує зв'язок між стресами і тягою до солодкого, відображену в словенській народній приказці: "Любить солодощі як солдат".

Опіоїди виробляються в багатьох відділах ЦНС і за її межами - в хромафінній тканини і мозковій речовині наднирників, в дифузних ендокриноцитах шлунково-кишкового тракту та бронхів і навіть в Т-лімфоцитах. Вони діють як гальмівні нейротрансмітери, паракринні регулятори і гормони. Основна концепція імуннонейроендокринології стверджує, що між ЦНС та імунною системою є взаємозв'язок через регуляторну дію нейропептидів і цитокинів, а її порушення ведуть до нейроендокринних розладів імунітету та імуногенних порушень психоемоційної сфери.

У зв'язку з цим, вкрай важливо, що "стартер стресу" - КРФ, стимулює лімфоцитарну продукцію ендорфінів. Не виключено, що від правильної імуно-нейроендокринної взаємодії залежать результат стресу і обмеження пошкоджуючого потенціалу запалення та імунної відповіді.

У різних тканинах процесинг поліпротеїнів, з яких виходять опіоїди, відрізняється. До того ж, вони піддаються в тканинах-джерелах і тканинах-мішенях посттрансляційним модифікаціям: амідуванню, ацетилюванню, сульфатилуванню і фосфорилуванню, а це може дуже сильно змінювати їх активність. Так, ацетильований  $\beta$ -ендорфін суттєво зменшує свою морфіноподібну активність.

У ЦНС вироблення цих субстанцій характеризується наступними особливостями. Проопіомеланокортинові пептиди формуються в основному нейронами гіпоталамуса і *nucleus tractus solitarii*, а також клітинами аденогіпофіза. Ендорфінергічні терміналі є також в таламусі, сірій речовині навколо сільвієва водопроводу, *nucleus accumbens* та ядрах перегородки. Частина їх утворює аксо-вентрикулярні контакти.

За межами ЦНС доведена продукція дериватів ПОМК в лімфоцитах і дифузійних ендокринних клітинах острівців Лангерганса, бронхів і дванадцятипалої кишки.

Енкефалінергічні нейрони присутні практично в усіх відділах ЦНС, особливо, в корі великих півкуль, перивентрикулярних ядрах, сірій речовині навколо водопроводу Сільвія, гелеподібній речовині задніх рогів спинного мозку, мигдалеподібному комплексі, гіпоталамусі. В гіпофізі немає продуцентів енкефалінів. Однак, за межами ЦНС багато енкефалінів утворюється в мозковій речовині наднирників і хромафінній тканині. В нейронах, які іннервують поздовжні м'язи ШКТ, концентрація енкефалінів вище, ніж у ЦНС.

Енкефалінові терміналі закінчуються на серотонінергічних нейронах великого ядра шва, навколо сільвієва водопровода, в таламусі, хвостатому ядрі і *putamen*, мигдалеподібному комплексі, нейрогіпофізі і на больових аферентах задніх рогів спинного мозку, а також в *nucleus tractus solitarii*. Енкефалін секретується в спинномозкову рідину. Ко-трансмітерну функцію енкефаліни виконують в норадренергічних синапсах, а також в дофамінергічних і деяких холінергічних.

Динорфінергічні нейрони в ЦНС концентруються в основному в гіпоталамусі, гіпокампі, середньому мозку і аденогіпофізі, а їх терміналі закінчуються в тих же структурах і в нейрогіпофізі. Динорфін вивільняється як ко-трансмiтер нонапептидергічними вазопресиноними і окситоциновими нейронами. За межами ЦНС його виробляють хромафіноцити наднирників.

Таким чином, структурами, де представлені всі три сімейства ендогенних опіатів є гіпоталамо-гіпофізарний нейросекреторний комплекс, лімбічна система, гіпокамп - тобто основні регулятори стресу, а також компоненти дихального центру та учасники судинно-рухових реакцій - *nucleus tractus solitarii* і *nucleus parabrachialis*. Всі опіоїди секретуються і в цереброспинальний ліквор.

Відомо, що ендогенні опіати діють різноманітно на обмін речовин і фізіологічні функції організму. М. Кретьєн і співавт. у 1981 році відмічали, що ці ефекти опосередковуються через 5 видів опіатергічних рецепторів:

- рецептори  $\mu$  найбільш активно стимулюються мет-енкефаліном, а з ліків - морфіном, але можуть активізуватися і динорфіном. Вони обумовлюють супраспинальну аналгезію, пригнічення дихання, особливо, при шоку, а також ейфорію і придушення тривоги і стресу. Цей вид рецепторів блокується налоксоном;

- рецептори  $\kappa$  - найбільш чутливі до динорфіну, але збуджуються і енкефалінами, опосередковують спинальну аналгезію та міоз зіниць;

- рецептори  $\delta$  - регулюють настрій, стимулюються в основному лей-енкефаліном, мають відношення до патогенезу манії (посилена стимуляція) і депресії (зниження активності);

- рецептори  $\epsilon$  - мішені  $\beta$ -ендорфіна, провокують кататонію, ширше представлені за межами ЦНС, також блокуються налоксоном;

- рецептори  $\sigma$  - пов'язані з психотоміметичними ефектами опіоїдів, стимулюються пентазоцином.

Ендогенні опіоїди стимулюють апетит і обумовлюють в гіпоталамусі, лімбічній системі і мигдалеподібному комплексі формування позитивних емоційних корелятивів в гамуванні голоду. Динорфін представляє головний агент зворотного зв'язку в системі регулювання спраги. Передбачається, що дипсоманія і алкоголізм опосередковуються опіат-сповільнюючими ефектами у схилих до цих аномалій питної поведінки осіб. Анатомічно, в цьому зацікавлені субфорнікальний орган і вазопресинергічні нейрони.

Як показують численні дані [72-82], ендогенні опіоїди втручаються в кардіореспіраторну регуляцію. За даними болгарських патофізіологів, вони мають протективний ефект при експериментальному набряку легень, проте їх надактивне виділення при шоку може пригнічувати вентиляцію настільки, що викликає дихальну недостатність. Стресорна активація серцевої діяльності знижується опіоїдами, вони сприяють гіпотензії.

Опіоїди також служать антифебрільними агентами, впливаючи на гіпоталамус. Вони викликають гіподинамію, аж до кататоній при внутрішньовенному і внутрішньоцистернальному введенні великих доз. Вплив опіоїдів на шлунково-кишковий тракт включає зниження секреції і переварюючої здатності шлункового соку, моторика кишечника теж гальмується, аж до запорів при великих концентраціях.

Опіоїди стимулюють виділення глюкагону та гальмують звільнення інсуліну, соматостатину та панкреатичного поліпептиду острівців Лангерганса. Ендокринні ефекти опіоїдів включають гальмування вироблення КРФ, вазопресину, окситоцину, глюкокортикоїдів та катехоламінів. Пригнічується опіатами також гонадотропна секреція гіпоталамо-гіпофізарного комплексу (що лежить в основі аменореї і ановуляторних циклів у морфїнових наркоманок) і продукція ТТГ. В той же час відомо посилення вироблення СТГ і пролактину під дією опіоїдів. Частково через продукцію гормонів соматомаотропної групи, а частково -

безпосередньо, опіати підсилюють вироблення антитіл, функцію цитотоксичних лімфоцитів і перешкоджають іншим проявам стресорного імунодефіциту. Їх синергістом в цьому виступає речовина Р. Стимулюється і продукція меланоцитостимулюючого гормону, який, за сучасними даними, діє на антидепресантний вплив в межах ЦНС людини. Самі опіати не мають прямої дії на когнітивні функції мозку, однак, вони беруть участь у створенні мотивації при навчанні. Як позитивні стимули, наприклад солодке, так і негативні (біль, стрес) супроводжуються у тварин виділенням ендорфінів і це забезпечує ефективність дресирування.

Важливим доказом ролі ендогенних опіатів при стресі служить блокада стресорного аналгетичного ефекту введенням налоксону.

Загальновизнано, що  $\beta$ -ендорфін секретується при стресі паралельно з АКТГ. Концентрація його в крові по ходу стресу наростає. Крім того, при зтяжному стресі збільшується периферійний процесинг ПОМК з утворенням опіатів і продукції енкефалінів і динорфіна в мозковій речовині наднирників.

Ф. З. Меєрсон і співавтори встановили [72-82], що при зтяжних і повторних стресах введення  $\beta$ -ендорфіну попереджає стресорні поразки серцево-судинної системи і збільшує виживання щурів при гострому інфаркті міокарда. Всі ці дані дозволяють однозначно сказати, що опіатергічні системи служать потужними стрес-лімітуючими агентами, вони обмежують руйнівний потенціал стресорної реакції, попереджають дистрес і сприяють фізіологічному виходу з гострого стресу.

Опіатергічні системи не є єдиними стрес-лімітуючими механізмами. Ф.З. Меєрсон [74-75] вказує на значну роль ще декількох систем, що обмежують пошкоджуючий потенціал стресу:

- $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК) є гальмівним медіатором у стрес-обмежуючих системах гіпоталамуса. Універсально гальмівна за своїм характером, ГАМК представлена майже в 60% синапсів ЦНС і, в першу чергу, в гіпоталамусі. Тракт між крупноклітинними ядрами гіпоталамуса і корою є ГАМК-ергічним.

У багатьох випадках виділення ГАМК в ЦНС модулюється опіатами;

- короткі стресорні впливи потенціюють активність каталази і супероксиддисмутази, що обмежує посилення в ході стресової реакції перекісного окислення ліпідів, яке бере участь у стресорному пошкодженні тканин;

- система простагландинів є потужним блокатором пошкоджуючих ефектів надлишку катехоламінів і глюкокортикоїдів, особливо, ульцерогенного ефекту, а також гіпертензії, обмеження діурезу і ліполізу. Катехоламіни сприяють синтезу простагландинів.

Оскільки ендogenous опіоїди пов'язані з генерацією позитивних емоцій і всіх форм задоволення в ЦНС, стає зрозумілою і біохімічно обґрунтованою концепція Г. Сельє про розумний егоїзм, як основи стресу без дистресу.

Поведінкові дослідження показують, що стрес найбільш патогенний для осіб з низькою самооцінкою, незадоволених рівнем своїх досягнень. Бути об'єктом любові і виділяти ендogenous опіати, означає отримати додатковий захист від горя і пов'язаних з ним розладів.

Яскраві досліди на кроликах [124], що утримувалися на холестериновій дієті, показали, що спаровування і сімейне життя достовірно гальмують відкладення ліпідів в їх артеріях. Аналогічні епідеміологічні дані існують щодо здоров'я одиноких і сімейних.

Очевидно, активація у фазу виходу зі стрес продукції опіатів, а потім і СТГ, пролактину, статевих стероїдів та інсуліну, здатна викликати зворотний, по відношенню до гострого стресу перерозподіл ресурсів в організмі, що сприяє профілактиці дистресу і хворобам порушеної та перенапруженої адаптації.

Отже, психофізіологія людини диктує єдиний шлях до стресу без дистресу - бути коханим і задоволеним.

Таким чином, особи з недостатнім потенціалом стрес-лімітуючих систем виявляються більш схильні до ризику виникнення хвороб порушеною адаптації.

## **Розвиток та структурно-функціональна організація гіпоталамуса**

Відомо, що гіпоталамус проміжного мозку, є вищим центром інтеграції та регулювання вегетативних функцій організму. Він бере участь у кореляції різних соматичних функцій, регулюванні роботи шлунково-кишкового тракту, сну і неспання, водно-сольового, жирового та вуглеводного обміну, підтримання температури тіла і гомеостазу. Одна з найбільш важливих функцій гіпоталамуса пов'язана з регулюванням діяльності ендокринної системи організму.

Різноманітність функції гіпоталамуса обумовлена складністю його морфологічної будови і великою кількістю зв'язків з різними департаментами нервової системи, органами чуття, внутрішніми органами та внутрішнім середовищем організму.

Гіпоталамус відноситься до філогенетично древніх утворень мозку і добре розвинений вже у нижчих хребетних. Він утворює дно третього шлуночка і лежить між перехрестям зорових нервів і заднім краєм мамілярних тіл. До складу гіпоталамуса входить сірий горб, серединне підвищення, лійка і задня або нервова частка гіпофіза. Спереду він межує з преоптичною ділянкою, яку окремі автори також включають в систему гіпоталамуса.

Гіпоталамус розвивається в ранньому періоді ембріогенезу з переднього мозкового міхура. В процесі розвитку головного мозку, після відокремлення великих півкуль, передній мозковий міхур дає початок проміжному мозку, а його порожнина перетворюється в третій шлуночок. У дні цього шлуночка шляхом вип'ячування утворюється мозкова лійка, дистальний кінець якої перетворюється в задню частку гіпофіза. Основа лійки потовщується і дає початок сірому горбу. У каудальній частині утворюються парні мамілярні тіла. Бічні стінки третього шлуночка утворюють зорові горби, які пов'язані з великими півкулями головного мозку. Центральна сіра речовина гіпоталамуса без різкої межі переходить в центральну сіру речовину середнього мозку. Нервові клітини в гіпоталамусі

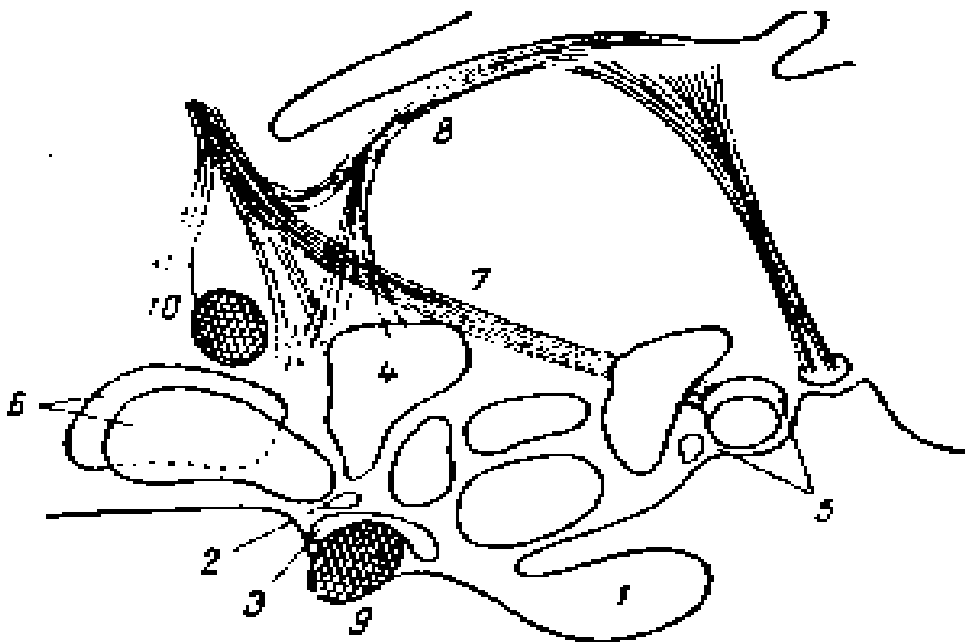


зібрані в більш-менш відокремлені групи або ядра, які займають у ньому певне місце і складаються з різних за своєю будовою нейронів. Різноманітність нейрального складу ядер гіпоталамуса обумовлена їх функціональним диференціюванням.

В процесі еволюції в деяких тварин кількість і структура гіпоталамічних ядер зазнали значних змін. У кролика, наприклад, налічують 30, а у собаки 15 пар ядер.

У літературі поки відсутня єдина номенклатура гіпоталамічних ядер. Однак, більшість дослідників розрізняють в гіпоталамусі передній, середній і задній відділи [56, 133, 137]. В кожному відділі вони виділяють наступні ядра:

- передній відділ: 1) супрахіазматичне; 2) супраоптичне (передні, латеральні і медіальні відділи); 3) паравентрикулярне;
- середній відділ: 1) супраоптичне (задні відділи); 2) туберальні (верхні, середні і нижні); 3) палідо-інфундибулярне; 4) маміло-інфундибулярне;
- задній відділ: 1) маміло-інфундибулярні; 2) ядра мамілярних тіл (внутрішнє, зовнішнє, вставне); 3) супрамамілярні.



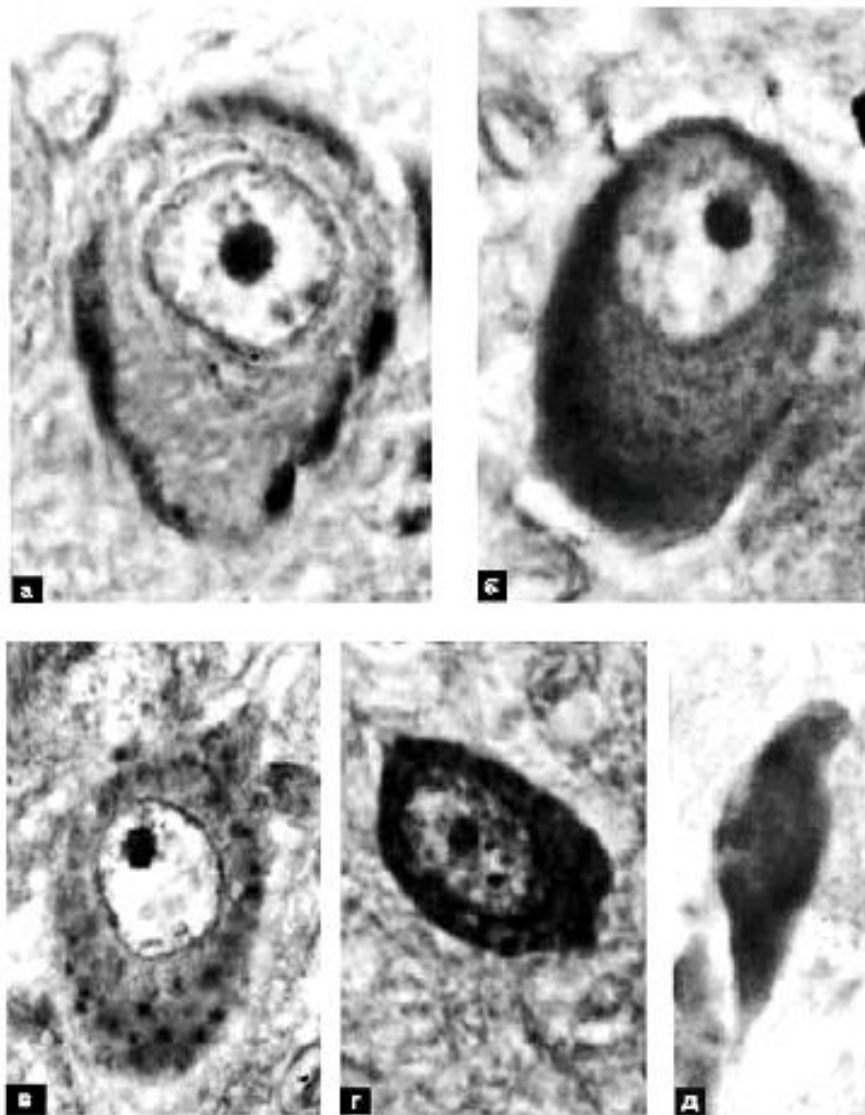
**Мал. 1. Сагітальний зріз мозку ссавців (за Кларком):** 1 - гіпофіз; 2 - супрахіазматичне ядро; 3 - супраоптичне ядро; 4 - паравентрикулярне ядро; 5 - ядра мамілярної ділянки; 6 - ядра преоптичної ділянки; 7 - склепіння; 8- Stria terminilis - хіазма; 10-передня комісура.

Філогенетично найдавнішими утвореннями гіпоталамуса є паравентрикулярні (ПВЯ) і супраоптичні (СОЯ) ядра. Вони гомологічні преоптичним ядрам нижчих хребетних. У ссавців супраоптичне ядро лежить у передньому гіпоталамусі над хіазмою (мал. 1) і проходить в дорсолатеральному напрямку від зорового перехрестя до середини сірого горба. У багатьох тварин воно поділяється на окремі групи нейронів, які з'єднані між собою клітинними мостиками. Не менш характерною групою клітин гіпоталамуса є паравентрикулярне ядро, яке розміщується під передньої комісурою в стінці третього шлуночка. Паравентрикулярне ядро розвивається з того ж самого клітинного матеріалу, що і супраоптичне ядро. В будові клітин цих ядер виявляється значна схожість. Вони мають округлу, грушоподібну або подовжену форму і від нейронів інших ядер гіпоталамуса і центральної сірої речовини відрізняються значно більшими розмірами.

За сучасними даними в організмі існує три «супергомеостати» - адаптаційний, репродуктивний і метаболічний – гіпоталамус, в тому числі і крупноклітинні ядра гіпоталамуса впливають на всі. Дослідження вітчизняних і закордонних вчених гіпоталамічних ядер свідчать, що з віком в них розвиваються адаптаційні перебудови, однак мало даних, якій вік є критичним, тобто найбільш чутливими до дії несприятливих факторів.

Дослідження С.С. Попова [124] показали, що в гіпоталамусі щурів у різні вікові періоди структурна організація нейросекреторних клітин СОЯ і ПВЯ неоднакова, що визначає характер їх функціональної активності і чутливість до дії стресових факторів (мал. 2). Так, формування найбільшої стійкості до дії несприятливих чинників відбувалося у 11-місячних щурів, морфологічним еквівалентом цього була максимальна кількість функціонально активних нейронів з високою синтетичною активністю. Падіння до 14 місяця життя тварин чисельності нейросекреторних клітин підвищеної активності, з різким виснаженням синтетичних можливостей і віковою гіпертрофією

перикаріонів свідчило про найменшу резистентність клітин СОЯ і ПВЯ до дії стресових факторів.



**Мал. 2. Типи нейросекреторних клітин СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса:**  
а-тип 1А (стан «підвищеної активності»); в-тип 1Б (стан «помірної активності»); в-тип 1В (стан «депонування»); г-тип 2 (стан «спокою»); д-тип 3 (стан «дегенерації»).

Гіпоталамічна ділянка головного мозку характеризується гарним кровопостачанням. Найбільшою васкуляризацією відзначається паравентрикулярне і супраоптичне ядра, в яких кожна клітина пов'язана з 2-3 капілярами. Тут на площу 1 мм<sup>2</sup> доводиться до 2650 капілярів. Електронномікроскопічні дослідження показали, що в місцях контакту між тілом нейрону і витонченою базальною мембраною ендотелію капілярів часто зовсім немає гліального

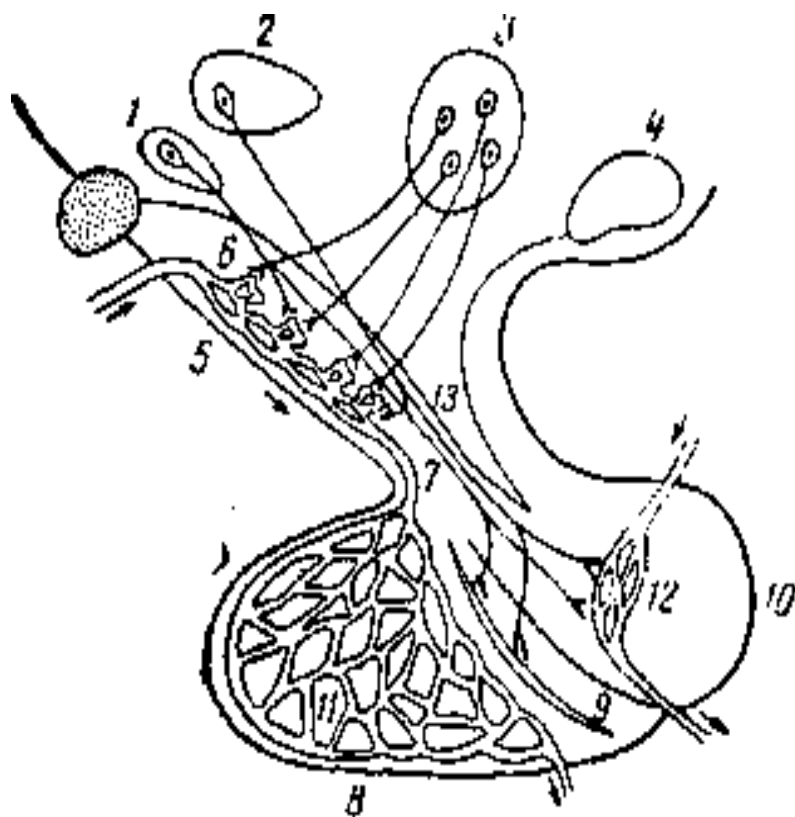
прошарку. Внаслідок цього судини мають досить високу проникність навіть для високомолекулярних білкових сполук. З крові в клітини супраоптичних і паравентрикулярних ядер легко надходять поживні речовини, гормони та інші хімічні сполуки. Тому, гіпоталамічні утворення мають високу чутливість до відхилень у складі гуморального середовища організму і відповідають на них зміною фізіологічної активності.

Найважливіше значення в механізмі регуляції гіпоталамусом функції гіпофіза має спільність їх васкуляризації. Між гіпоталамусом і передньою часткою гіпофіза існує спеціальна система кровообігу, яка отримала назву воротної, або порталної системи судин гіпофіза. Вона складається з артеріол, які беруть початок від артерій вілізієвого кола. Артеріоли проникають в серединне підвищення сірого горба і тут розпадаються на велику кількість капілярів. В серединному підвищенні клубочки і петлі цих капілярів вступають у тісний контакт з закінченнями нервових волокон клітин нейросекреторних ядер гіпоталамуса і утворюють з ними так звані вазоневральні синапси (**мал. 3**). Первинні капіляри в сірому горбі збираються в порталні вени, які по гіпофізарній ніжці йдуть в передню частку гіпофіза, і в його паренхімі розпадаються на густу мережу синусоїдних капілярів (вторинна капілярна мережа). В задню частку гіпофіза судини порталної системи не проникають, і кров до неї надходить з інших джерел. Рух крові по порталній системі від гіпоталамуса до гіпофіза відбувається в результаті скорочення стінок судин. В передню частку гіпофіза кров надходить ще по середній та задній гіпофізарним артеріям, а також по судинним анастомозам з нейрогіпофіза.

Гіпоталамічна ділянка має широкі зв'язки з різними відділами центральної нервової системи, у тому числі з ретикулярною формацією стовбура мозку, гіпофізом і т. д.. Серед провідних шляхів гіпоталамуса розрізняють еферентні, аферентні і внутрішньогіпоталамічні зв'язки.

Еферентні шляхи від гіпоталамуса прямують до таламуса (гіпоталамо-таламічний шлях), покрівлі (мамільо-теgmentальний

шлях), від всіх ядер гіпоталамуса до нижніх симпатичних утворень і вузлів (дифузні низхідні зв'язки), від гіпоталамуса до гіпофіза (гіпоталамо-гіпофізарний тракт). Серед гіпоталамо-гіпофізарних шляхів виділяють супраоптикогіпофізарний і туберо-гіпофізарний шляхи. Перший шлях утворений великою кількістю (до 10 0000) аксонів клітин супраоптичного і паравентрикулярного ядер, які по ніжці гіпофіза надходять в задню частку гіпофіза. Ці волокна проходять у зовнішньому шарі серединного підвищення і не проникають із задньої частки гіпофіза в передню.



**Мал. 3. Схема васкулярних зв'язків гіпоталамуса і гіпофіза (за Б.В. Альошином):** 1-супраоптичне ядро; 2-паравентрикулярне ядро; 3 - туберальні ядра; 4-мамілярні ядра; 5-первинна капілярна мережа в серединному підвищенні; 6 - судинні клубочки первинної капілярної мережі; 7-вени портальної системи; 8-передня частка гіпофіза; 9-середня частка гіпофіза; 10-задня частка гіпофіза; 11-вторинна капілярна система в передній частці гіпофіза; 12-капіляри задньої частки гіпофіза; 13-гіпоталамо-гіпофізарний тракт.

У регуляції функцій ендокринної системи особливе значення має тубероінфундібулярний шлях, який передає еферентацію

гіпоталамуса в передню частку гіпофіза. Волокна цього шляху простежуються до серединного підвищення, де їх закінчення з петлями і клубочками первинних капілярів портальної системи утворюють розглянуті вище вазоневральні синапси.

Аферентні шляхи до ядер гіпоталамуса прямують від таламуса, лобових часток, гіпокампа, зорового бугра - амігдалоїдного комплексу, мигдалин, екстрапірамідної системи і ретикулярної формації стовбура мозку.

Ретикулярній формації приписується велике значення в регуляції функції гіпоталамуса та ендокринної системи. Дослідженнями встановлено, що ядра гіпоталамуса знаходяться в тісному анатомічному і функціональному зв'язку з ретикулярною формацією. Остання утворена складним комплексом нейронів різної величини, які дифузно розсіяні в стовбурі мозку. Для відростків клітин ретикулярної формації характерна наявність великої кількості колатералей, за посередництвом яких один аксон може вступати в функціональні зв'язки з безліччю нервових клітин (до 20 000). Ретикулярна формація має загальну активуючу дію на різні відділи мозку і складається з висхідної і низхідної систем. Волокна висхідної системи від каудальних частин довгастого мозку, варолієва моста і середнього мозку проєктуються на різні ділянки кори великих півкуль; низхідні волокна зв'язують ретикулярну формацію з системою спинного мозку. В ретикулярну формацію проєктується величезна кількість волокон від ядерних утворень стовбура мозку, рецепторів внутрішніх органів, від апаратів зору, слуху і провідників чутливості. Ретикулярна формація відрізняється високою чутливістю до змін гуморального середовища організму. На вплив гормонів і різних хімічних сполук вона швидко відповідає зміною своєї фізіологічної активності.

Гіпоталамус отримує висхідні волокна переважно від ретикулярної формації середнього мозку. Через покрішку середнього мозку і задній відділ гіпоталамуса ці волокна досягають сірого горба. На цій морфологічній основі здійснюється функціональний зв'язок між ретикулярною формацією,

гіпоталамусом і ендокринними залозами. Ретикулярна формація середнього мозку передає імпульси через гіпоталамус до ендокринних залоз організму і надає активуючу дію на ядра гіпоталамуса.

Нейрони окремих ядер гіпоталамуса проявляють здатність до секреторної діяльності (нейрокринії) і виробляють особливі речовини (нейросекрети), які відіграють важливу роль у регуляції функції ендокринної системи.

У риб нейросекреторна функція характерна для преоптичного ядра передньої ділянки гіпоталамуса. У вищих хребетних і людини ці властивості в найбільш виразній формі виражені в клітинах паравентрикулярного і супраоптичного ядер. Нейросекреція характерна і для нейронів ядер сірого горба, але в них вона не отримує такого яскравого морфологічного вираза, як у паравентрикулярному і супраоптичному ядрах.

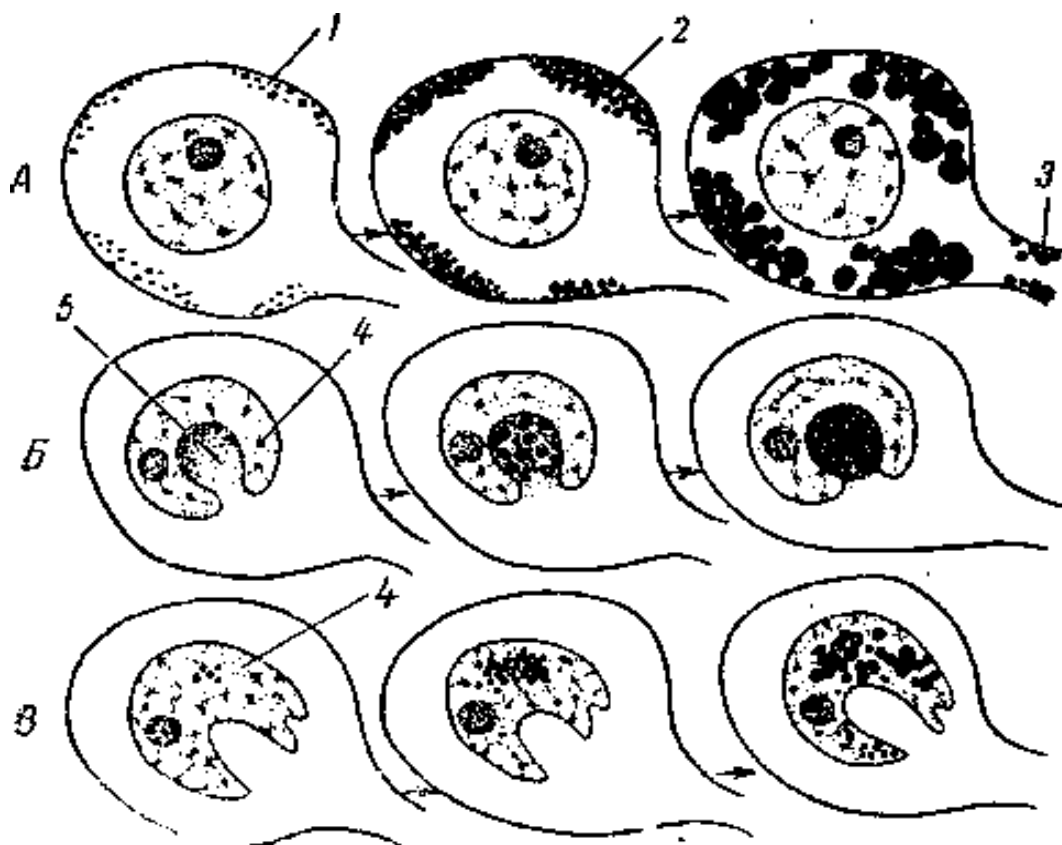
Нейросекреторні нейрони гіпоталамуса одночасно поєднують в собі властивості нервових і залозистих клітин. Вони відносяться до мультиполярних нейронів з відносно великим ядром і містять нейрофібрили, добре розвинену систему ергастоплазми (субстанцію Ніссля) з рибосомами і загальні для всіх клітин органели.

Нейросекреторні процеси у вищих тварин найбільш повно вивчені в клітинах супраоптичного і паравентрикулярного ядер. Нейросекрет представлений гранулярними утвореннями, для яких характерна постійність будови у всіх тварин. Гранули мають вигляд гомогенних кульок і бульбашок, оточених мембраною. Залежно від специфічного ставлення до барвників розрізняють Гоморі-позитивний і Гоморі-негативний нейросекрет. Перший добре фарбується хромовоквасцевим гематоксиліном за Гоморі в темно-синій колір. Гоморі-негативна або оксифільна нейросекреторна речовина при фарбуванні за Гоморі фарбується флоксином в рожевий колір.

Хімічна природа нейросекрету остаточно не з'ясована. Гоморі-позитивна речовина має високу хімічну стійкість і є складною

білково-полісахаридо-ліпідною сполукою. Гоморі-негативний нейросекрет є відносно простим протеїном, який багатий на амінокислоти з сульфгідрильними і дисульфідними групами. Цей вид нейросекрету найбільш широко розповсюджений у безхребетних тварин.

Первинний біосинтез нейросекрету в клітинах відбувається в при ядерній зоні цитоплазми. У перинуклеарній ділянці він з'являється у вигляді дрібних пилоподібних зерняток, які потім поширюються по всій клітині (мал. 4). Утворення нейросекрету пов'язане зі зменшенням розмірів ядра і ядерця, а також помітною редукцією субстанції Ніссля. Електронномікроскопічні дослідження показують, що в синтезі нейросекрету головну роль відіграє ергастоплазма з її системою рибосом і апарат Гольджі.



**Мал. 4. Послідовні стадії утворення нейросекрету в клітинах гіпоталамуса (за Шарером):**

1 - тільця Ніссля; 2 - гранули секрету; 3 - аксон; 4 - ядро; 5 - базофільна цитоплазма.



Вважають, що утворення нейросекрету в клітинах ядер гіпоталамуса протікає за апокриновим, меракриновим і голокриновим типам.

Інтенсивність синтезу секрету і виведення його з клітин змінюється залежно від пори року, умов температурного і світлового режимів, фізіологічного стану організму, стадії статевого циклу і т. д. При дегідратації організму, наприклад, в клітинах паравентрикулярного і супраоптичного ядер значно зменшується вміст нейросекреторної речовини.

Вікові зміни гіпоталамічної нейросекреції ще недостатньо вивчені. Утворення нейросекрету в супраоптичних і паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса починається вже в ранній період індивідуального розвитку тварин.

У курей, наприклад, перші ознаки нейросекреції в супраоптичних ядрах визначаються в ранній період інкубації. Утворення нейросекрету в клітинах паравентрикулярних ядер зародка качок починається на 17-й день інкубації. У морських свинок нейросекреторний процес починається на 21-28-й день після народження. У великої рогатої худоби в ядрах гіпоталамуса нейросекрет виявляється вже у 3-місячних зародків. У багатьох тварин утворення нейросекрету настає в нейронах супраоптичного ядра раніше, ніж в паравентрикулярному. У ранній період розвитку в гіпоталамусі міститься менше нейросекрету, ніж у дорослих тварин.

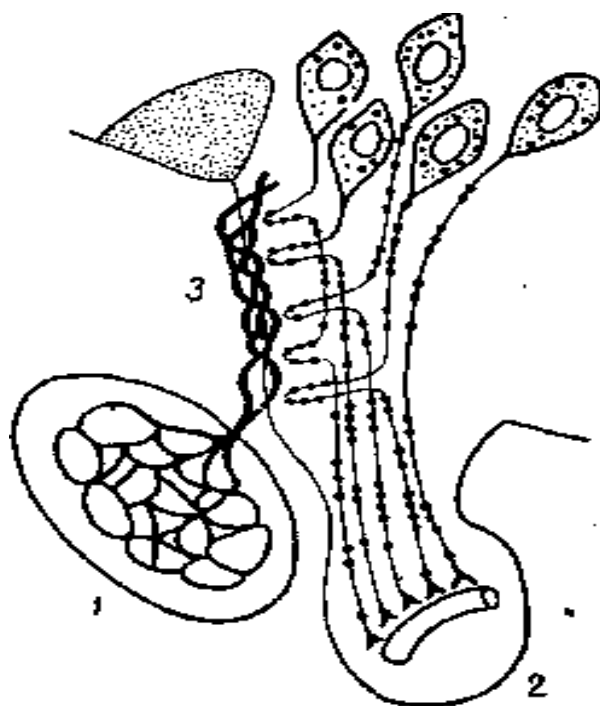
Нейросекрет надає фізіологічну дію через гуморальне середовище організму. У зв'язку з цим значний інтерес представляє питання про шляхи його виведення з нейронів ядер гіпоталамуса. Мікроскопічними дослідженнями встановлено, що з нейронів супраоптичних і паравентрикулярних ядер гранули Гоморі-позитивного нейросекрету по довгим аксонам гіпоталамо-гіпофізарного тракту струмами аксоплазми зміщуються в задню частку гіпофіза. По мірі пересування від місця утворення до закінчення нервових відростків змінюються хімічні і тінкторіальні властивості нейросекрету.

За даними окремих дослідників [16-20], нейросекрет може утворюватись і в терміналях аксонів, що лежать в задній частці гіпофіза. Задня частка гіпофіза є, таким чином, резервуаром для гіпоталамічного Гоморі-позитивного нейросекрета. Звідси нейросекрет надходить в кровоносне русло. Частина нейросекреторної речовини може потрапляти в кровоносне русло і через ліквор третього шлуночка. Крім того, нейросекреторні клітини надсилають свої аксони до нюхових ядер і епендіми бічних шлуночків переднього мозку. Депонований в задній частці гіпофіза Гоморі-позитивний нейросекрет є носієм фізіологічно високоактивних гормонів вазопресину і окситоцину. На думку деяких авторів [16], окситоцин утворюється також в паравентрикулярному, а вазопресин - в супраоптичному ядрах. Інші дослідники вважають, що, залежно від фізіологічного стану організму, клітини одного і того ж ядра можуть синтезувати обидва гормони.

Гіпоталамічний нейросекрет надходить в передню частку гіпофіза і контролює її гормональну функцію. Проте сюди він надходить з гіпоталамуса не по нервових закінченнях, а з током крові, що циркулює по судинах портальної системи. Гуморальний шлях транспортування вироблених клітинами гіпоталамуса речовин в передню частку гіпофіза доводиться прямими експериментами [20].

У качок, наприклад, портальні вени гіпоталамуса в аденогіпофізі проходять відособлено від гіпофізарної ніжки (**мал. 5**). Перерізання тільки однієї ніжки суттєво не впливає на гормональну функцію гіпофіза. Перерізання ж портальної системи судин, за збереженням цілісності гіпофізарної ніжки, приводить до пригнічення фізіологічної активності передньої частки гіпофіза. Численними дослідженнями також доведено, що кров, яка взята з портальних судин, стимулює гіпофіз, тоді як кров від сонної артерії цих властивостей не має [124; 134; 135]. Дані експерименти показують, що з гіпоталамуса в передню частку гіпофіза дійсно

надходять речовини, які активують його гормональну діяльність. Однак природа цих речовин вивчена недостатньо.



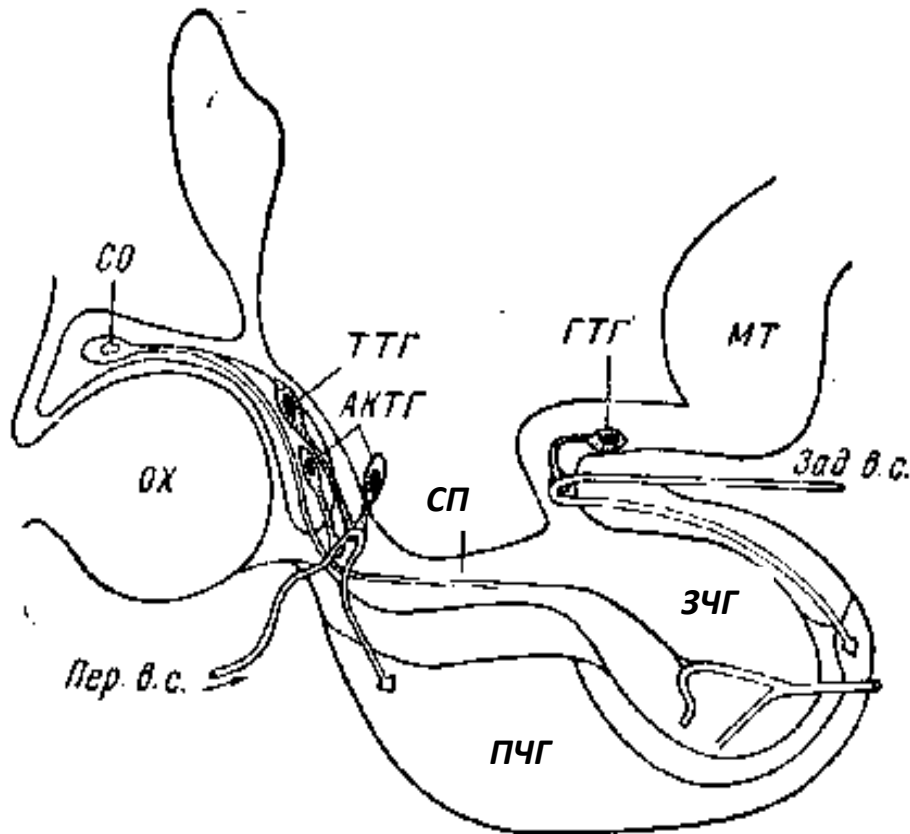
**Мал. 5. Портальна система судин гіпофіза у птахів (за Глісом):**

1 - передня частка гіпофіза; 2 - задня частка гіпофіза; 3 - серединне підвищення.

Мікроскопічними дослідженнями встановлено, що у внутрішньому шарі серединного підвищення амієлінові волокна тубероінфундибулярного пучка, які беруть початок від клітин ядер сірого горба, своїми закінченнями вступають у зв'язок з розташованими тут короткими петлями і клубочками первинних капілярів портальної системи [123; 124] (мал. 3).

В цих вазоневральних синапсах відростки нервових клітин гіпоталамуса віддають в кров портальної системи секреторну речовину, яка надходить потім в паренхіму передньої частки гіпофіза. Однак, цей нейросекрет, який виділяється ядрами сірого горба, не фарбується за Гоморі. Окремі дослідники зіставляли його з медіаторами нервових клітин (ацетилхоліном і норадреналіном) [115]. В даний час ця теорія вже майже зовсім не має прихильників.

Дослідження показали, що нейросекреторна речовина від звичайних метаболітів нервових клітин відрізняється більш високою ензиматичною стійкістю та здібністю надавати фізіологічну дію на значній відстані від місця свого утворення в гіпоталамусі.



**Мал. 6.** Схема локалізації зон в гіпоталамусі собаки, які відповідальні за рефляцію тиротропної (ТТГ), аденокортикотропної (АКТГ) і гонадотропної (ГТГ) функції гіпофізу (за Хьюмом):

Пер. в. с. - передні ворітні судини; Зад. в. с. - задні ворітні судини; МТ – мамілярне тіло; Х - хіазма; З - супраоптичне ядро; ПДГ - передня частина гіпофіза; ЗДГ - задня частина гіпофіза

Значний інтерес представляє той факт, що при електролітичному пошкодженні окремих ділянок серединного підвищення в передній частці гіпофіза пригнічується утворення та виведення в кров не всіх, а лише будь-якого одного гормону, що активує функцію строго певної периферійної ендокринної залози (мал. 6). На цій підставі вважають [117], що окремі нервові волокна від різних клітин гіпоталамуса несуть в серединне підвищення і

віддають в кров портальної системи не одну, а кілька особливих речовин або нейрогормонів, які реалізують різні функції передньої частки гіпофіза (гонадотропну, тиротропну та адренкортикотропну). Можливо, різні нейрогормони судинами портальної системи проєктуються на певні зони паренхіми передньої частки гіпофіза.

Як вже зазначалося, значення Гоморі-позитивного нейросекрету в гормональній регуляції функції гіпофізу ще недостатньо вивчено. Звичайними методами фарбування його не вдається виявити в туберо-гіпофізарному шляху і в крові портальної системи. Разом з тим, навколо капілярів, в їх ендотелії і між секреторними клітинами передньої частки гіпофіза часто накопичується значна кількість гранул, які проявляють такі ж реакції, як і гіпоталамічний нейросекрет. При надлишковому введенні в організм повареної солі відбувається швидке виведення нейросекрета із задньої частки гіпофіза, супраоптичного і паравентрикулярного ядер. В цих умовах нейросекретом збагачуються і секреторні клітини передньої частки гіпофіза.

Окремі дослідники припускають [112], що в здійсненні зв'язку гіпоталамуса з гіпофізом важливу роль можуть грати вазопресин і окситоцин, носіями яких є нейросекрет паравентрикулярного і супраоптичного ядер. Слід, однак, зазначити, що методом хроматографії вдалося відокремити в екстрактах задньої частки гіпофіза від вазопресина і окситоцина речовину, яка активує адренкортикотропну функцію передньої частки гіпофіза.

Наведені дані показують, що питання про природу нейросекрету, який відповідальний за регуляцію функції гіпофізу, ще потребує подальшої розробки. Тим не менш, великий фактичний матеріал вказує на важливе значення в гіпоталамічному контролі функції ендокринної системи васкулярних зв'язків. Середнє підвищення сірого горба гіпоталамуса і є тією ділянкою, у внутрішньому шарі якого за посередництвом вазоневральних синапсів здійснюється передача впливів з гіпоталамуса на передню частку гіпофіза.

Відомо, що гіпоталамус бере активну участь у нервовій та гуморальній регуляції фізіологічних функцій організму. Особливо велике значення в контролі гормональної діяльності ендокринної системи. Насамперед гіпоталамус сам продукує речовини, які гуморальним шляхом впливають на окремі функції організму. Уже зазначалося, що нейрони супраоптичного і паравентрикулярного ядер синтезують нейросекрет, який переміщається по нервових відростках гіпоталамо-гіпофізарного тракту і акумулюється в задній частці гіпофіза. Цей нейросекрет є носієм фізіологічно високоактивних гормонів вазопресину і окситоцину.

Клінічні спостереження і численні експериментальні дослідження останніх років показують, що гіпоталамус надає домінуючий вплив на гормональну діяльність передньої частки гіпофіза і через неї на периферійні залози внутрішньої секреції. Цей висновок ґрунтується передусім на експериментах з порушенням анатомічного зв'язку між гіпоталамусом і гіпофізом.

Так, при перерізанні у кроликів, курей, качок та інших тварин гіпофізарної ніжки різко знижується виділення гіпофізом в кров кринотропних гормонів, які посилюють функцію статевих залоз, кори наднирників і щитоподібної залози. При порушенні зв'язку між гіпофізом і гіпоталамусом периферійні залози переходять у стан фізіологічної депресії. Ця операція особливо відображається на функціональному стані статевих залоз. Якщо після перерізання ніжки порталні судини регенерують і відновлюється транспортування з гіпоталамуса нейросекрету, то тоді знову нормалізується робота передньої частки гіпофіза і периферійних залоз.

В уявленнях про механізми передачі регулюючих впливів з гіпоталамуса на гіпофіз за коротку історію цієї важливої проблеми відбулися суттєві зміни. На перших етапах цієї розробки багато дослідників вважали, що вплив гіпоталамуса на гіпофіз здійснюється за посередництвом парасимпатичної і симпатичної нервової системи [112; 116].

Оскільки прямого нервового зв'язку між ними, вочевидь, немає, то дослідники припускали, що гіпоталамічна регуляція гормональних функцій гіпофіза здійснюється переважно гуморальним шляхом за участю нейросекрету. Це положення надалі підтвердилося не тільки в дослідях з перерізкою портальних судин, але й в експериментах з трансплантацією гіпофіза в різні органи. При пересадці його гіпофізектомованим тваринам в нирку або в скроневу частку гіпофіз приживляється, васкуляризується, але в цих умовах пригнічується його гормональна діяльність.

Якщо ж цей гіпофіз потім підсадити в ділянку серединного підвищення, то після вrostання портальних судин його гормональна діяльність швидко відновлюється. Такий же результат був отриманий при спільній інкубації поза організмом гіпофіза з фрагментами гіпоталамуса або при додаванні в культуру екстракту з серединного підвищення.

Численні експериментальні дослідження підтверджують, що гіпоталамічний контроль гормональної функції гіпофізу дійсно здійснюється через кров. В експериментальних умовах на функцію передньої частки гіпофіза може впливати і сумарний екстракт з нейрогіпофіза. На цій підставі окремі дослідники припускають про можливість дії на гормонопоез передньої частки гіпофіза і нейросекрету, який надходить в кровоносне русло з нейрогіпофіза [12; 13].

Значний інтерес представляє питання про локалізацію в гіпоталамусі ділянок, які відповідальні за регуляцію різних гормональних функцій гіпофіза. При його розробці в даний час використовуються різні прийоми. Найбільш широке застосування отримав метод точкової електрокоугуляції гіпоталамуса, що здійснюється за допомогою стереотаксичного апарату, який дозволяє проводити строго координовані пересування електродів.

Однак, слід, зазначити, що і застосування стереотаксичної техніки не усуває труднощів у вирішенні поставленого питання про топографічну локалізацію в гіпоталамусі різних зон, що регулюють окремі функції гіпофізу, так як клітинні компоненти, що входять до

його складу, знаходяться в складних морфологічних і функціональних взаєминах між собою та іншими відділами нервової системи. Тому пошкодження однієї ділянки неминуче призводить до морфологічних і функціональних порушень інших компонентів системи.

Крім того, в будові і функціональному диференціюванні окремих частин гіпоталамуса спостерігаються і видові відмінності. Внаслідок цього отримані різними дослідниками дані про значення окремих ділянок гіпоталамуса в регуляції ендокринних функцій організму часом носять суперечливий характер.

В даний час цілком впевнено можна говорити лише про те, що гіпоталамус контролює гонадотропну, тиротропну і аденокортикотропну функції передньої частки гіпофіза. Для здійснення цих функцій необхідна цілісність зони переднього гіпоталамуса, яка розташована під паравентрикулярним ядром на межі з преоптичною і туберальною ділянками.

Таким чином, розглянуті вище дані показують, що гіпоталамус і гіпофіз в морфологічному і функціональному відношенні утворюють єдину гіпоталамо-гіпофізарну систему, в якій нервові імпульси переключаються на гуморальні.

Значний інтерес представляє питання про механізм роботи цього своєрідного пульта управління ендокринними функціями організму. Великий матеріал експериментальних досліджень дозволяє розглядати гіпоталамус, гіпофіз і периферійні залози (залози-мішені) як ланки єдиної системи, функціональна діяльність яких підпорядковується принципам зворотних зв'язків з самонастроюванням оптимальних (для даних умов життя організму) режимів роботи.

Розробці цих питань у свій час багато уваги приділяв М. М. Завадовський. Давно відомо, що надлишок гормонів в крові залоз-мішеней автоматично приводить до пригнічення, а їх недолік - до стимуляції відповідних тропних функцій передньої частки гіпофіза. Причому пригнічення тропної функції настає в результаті підвищення концентрації в крові гормону залози-мішені, однак при



деяких умовах, цей процес може здійснюватися безпосередньо через гіпофіз. Зворотний же механізм регулювання, тобто стимуляція тропної функції гіпофізу зниженням вмісту в крові гормону залози-мішені, здійснюється за обов'язкової участі гіпоталамуса. Зміна рівня гормону в крові є, таким чином, сигналом, який сприймається клітинами відповідних ядер гіпоталамуса.

При описі васкуляризації гіпоталамуса вже зазначалося, що особливості будови стінок капілярів та їх проникності для складних хімічних сполук забезпечують високу чутливість нейронів гіпоталамуса до гормонів. Факт безпосередньої дії на нейрони гормонів доводиться численними експериментами підсадки у відповідні зони гіпоталамуса тканини ендокринних залоз або аплікації синтетичними гормонами. Наприклад, імплантація за допомогою стереотаксичного апарату кристалів статевому гормону пригнічує гонадотропну функцію гіпофіза і фізіологічну сексуальну активність статевої залози. Подібний результат дає і трансплантація шматочків яєчника.

Таким чином, за посередництвом гормонів гіпоталамус отримує інформацію про рівень активності залоз-мішеней і посиляє в гіпофіз сигнали, у відповідь на що останній через продукцію відповідних потрійних гормонів усуває несприятливі для організму відхилення у функції ендокринної системи. Експериментальні дослідження разом з тим показують, що в деяких випадках аферентна сигналізація від залоз-мішеней до гіпоталамуса може передаватися і нервовопровідниковим шляхом. Налаштування розглянутої системи зворотних зв'язків носить динамічний характер і змінюється насамперед у різні періоди онтогенезу.

У регуляції функцій ендокринних залоз беруть участь також позагіпоталамічні центри нервової системи і насамперед ретикулярна формація. Хоча розробка цього питання знаходиться ще в початковій стадії, проте вже тепер є численні докази її участі в контролі гормональної активності окремих ендокринних залоз. Експерименти показують [12; 15], що при блокуванні

фармакологічними засобами, частковому пошкодженні або подразненні ретикулярної формації електричним струмом відбуваються значні зміни в рівні гормональної активності окремих ендокринних залоз.

Ретикулярної формації приписується велике значення в механізмі передачі до ендокринних залоз різноманітних впливів на організм, що йдуть із зовнішнього середовища. Характерні зміни в гормональній діяльності наднирників, щитоподібної залози і гонад, що наступають під впливом незвичайних подразників в так званих реакціях "напруги", або "стресу", багато дослідників також пов'язують з діяльністю ретикулярної формації.

Шляхи дії ретикулярної формації на периферійні ендокринні залози ще недостатньо вивчено. Наявні експериментальні дані поки не дозволяють вирішити питання про те, чи має вона тільки загальну активуючу дію на гіпоталамус і перемикає в нього інформацію від зовнішнього середовища та внутрішніх органів або ж і сама бере безпосередню участь у регуляції фізіологічної активності периферійних ендокринних залоз. Останнє припущення підтверджується нечисленними спостереженнями [23]. Відомо, що після видалення гіпофіза гормональна діяльність окремих ендокринних залоз повністю не припиняється, а зберігається на рівні так званої базальної активності, для якої характерна добова ритмічність. Остання, вочевидь, контролюється ретикулярною формацією. Розглянуті факти дають підставу вважати, що імпульси від ретикулярної формації можуть досягати периферійних залоз без участі гіпофіза.

Отже, можливий і парагіпофізарний шлях регулювання ендокринних залоз. Ретикулярна формація не тільки впливає на гуморальне середовище організму, але й сама реагує на її зміни. Це вказує на можливість участі ретикулярної формації в розглянутому вище механізмі зворотних зв'язків.

Таким чином, розглянуті вище дані показують, що гіпоталамус в морфологічному і функціональному відношенні утворює єдину систему з гіпофізом, в якій нервові імпульси

переключаються на гуморальні. За посередництвом гормонів, які надходять від залоз-мішеней гіпоталамус отримує інформацію про рівень їх активності і посиляє в гіпофізі сигнали, у відповідь на що останній через продукцію відповідних гормонів усуває несприятливі для організму відхилення у функції ендокринної системи. Однак, в деяких випадках аферентна сигналізація від залоз-мішеней до гіпоталамуса може передаватися і нервовопровідниковим шляхом, минуючи гіпофіз. Налаштування розглянутої системи зворотних зв'язків носять динамічний характер і змінюються насамперед у різні періоди онтогенезу. При цьому, ретикулярна формація не тільки впливає на гуморальне середовище організму, але й сама реагує на її зміни. Це вказує на можливість участі ретикулярної формації в розглянутому вище механізмі зворотних зв'язків.

### **Гіпоталамус та його роль при стресі**

Необхідно зазначити, що гіпоталамус є вегетативною основою емоційно-поведінкових реакцій, що вкрай важливо для навчання та всіх спеціально людських соціальних форм адаптації.

Однак, саме гіпоталамус надає нашим діям характер пристрасті, що змінює індивідуальну долю, а деколи і долі цілих етносів. Такі поняття, як пасіонарність, борг (за Г.Сельє "добровільно прийнятий на себе кодекс поведінки") та інші категорії, що поєднують біологію людини з його соціальної історією, тісно пов'язані з роллю гіпоталамуса в організмі.

Є всі підстави вважати гіпоталамус головним елементом лімбічної системи, який визначає, що приємне і бажане, а що неприємне і огидне для осіб, в їх відчуттях і поведінкових реакціях.

Саме тут формується афективний компонент відчуттів і реакцій. Це надає гігантського впливу на устремління, уподобання та ціннісні установки.

Відомо, що поблизу центрів голоду і спраги, в бічних відділах гіпоталамуса знаходиться центр гніву, подразнення якого провокує агресивну емоційно-вегетативно-рухову реакцію і сильний стрес.

Неподалік від нього, є центр покарань, подразнення якого провокує страх, незадоволення, викликає сильний біль та активну реакцію уникнення, а при тривалих впливах призводить до такого серйозного виснажуючого стресу, що він може закінчитися загибеллю тварини. Цей гіпоталамічний центр тісно пов'язаний з аналогічними утвореннями в сірій речовині, яка оточує сільвієв водопровід середнього мозку, в мигдалеподібному ядрі та гіпокампі, що керують деякими функціями пам'яті і навчання. Електростимуляція присередніх і бічних ядер мигдалеподібного тіла та вентрального гіпокампу підсилює стресову відповідь.

Центр покарань передає активні дії в центр гніву, що робить можливою активну зовнішню реакцію тварини, оборону і уникнення. Стрес, що спровокований роздратуванням центру покарань, носить особливо сильний і патогенний характер, легко призводить до дистресу і патологічних змін у внутрішніх органах за типом "виснаження" або "хвороби адаптації" Г.Сельє, якраз в тому випадку, коли відповідна зовнішня рухово-емоційна реакція, що координується центром гніву виявляється неможливою або обмеженою.

Існують дані кількісних вимірів рівня активації вегетативних функцій і ступеня пошкодження внутрішніх органів у експериментальних тварин, які підлягали спеціальній моделі стресу - больовому впливу в умовах повної іммобілізації. При цьому не відбувається реалізації реакції гніву і немає належного виділення ендогенних опіодів з їх протибольовою і антистресовою відновлювальною активністю, а руйнівний потенціал стресу повертається всередину.

Мобілізація вегетативних функцій має надмірний і тривалий характер. Описана ситуація носить в поведінковій фізіології найменування "витримки". Саме витримка, тобто стимуляція центру покарань при гальмуванні реакції гніву, дає найбільш

сильний і патогенний стрес. Патогенність стресу, що викликаний стимуляцією цієї області гіпоталамуса, ще більше посилюється, якщо стрес супроводжується подовженою стадією тривоги. Додатковими експериментальними впливами, що підсилюють стрес, є "введення сигналів, що заздалегідь повідомляють про неминуче больовий удар, нанесення ударів через випадкові, не надто короткі проміжки часу".

Дана експериментальна ситуація, очевидно, відтворюється і в реальному житті при соціальному гальмуванні у людини потреби реалізувати оборонну реакцію або при введенні заборони на її здійснення. Це призводить до того, що найбільш патогенні ситуації створює соціальний стрес безвиході і залежності індивіда від джерела стресу. Мудрі Японські психологи, намагаючись запобігти подібні ситуації на виробництві, прикрасили офіси і заводи ляльками-опудалами начальства, які беруть на себе удари розлючених підлеглих.

Основний центр задоволень (нагороди) теж знаходиться в гіпоталамусі, по ходу центрального пучка нервових волокон в та представлений норадренергічними нейронами. Він заспокоює стрес. Маючи можливість здійснювати самостимуляцію цього центру, тварини відчують до цього непереборне стремління і воліють самозадоволенням харчовим, статевим і будь-яким іншим способом отримання задоволень. Така obsesивна модель поведінки нагадує дії фанатиків і наркоманів. Центр задоволень тісно пов'язаний з центрами насичення і статевого устремління, але не тільки з ними.

Чудовою особливістю цього центру є його тісний зв'язок і навіть анатомічне перекриття з центром гніву. Помірна стимуляція центрів гніву може супроводжуватися позитивним афективним компонентом. Очевидно, це необхідно для нейросекреторного та вегетативного забезпечення захисного ефекту емоційної розрядки при загрозі дистресу. Але чи не це робить деяких осіб гнівливими і навіть садистичними?

За даними Б. С. Ейгелмена і П. Коттона [12], хронічний стрес змінює нейрохімічні характеристики проміжного мозку щурів, стойко підвищуючи в них внутрішньогіпоталамічну активність тирозингідроксилази і зменшуючи вміст  $\beta$ -адренорецепторів в мозку. Це корелює з агресивною поведінкою. Передбачається, що агресія дозволяє щурам задіяти антистресові механізми і адаптуватися до хронічного стресу.

Дана доктрина трактує агресивну поведінку як біологічно раціональне для певних ситуацій і отримала найменування "нейрокальвінізм". К. Лоренц у 1963 році обґрунтував еволюційну доцільність механізмів агресії в класичній роботі "Так зване зло: про природу агресії" так, що ця форма поведінки сприяє встановленню соціально-ієрархічних, територіальних і шлюбних зв'язків у тварин.

Додаткові центри нагород знаходяться в мигдалеподібному тілі, перегородці, зоровому горбу, підкіркових ядрах і покришці середнього мозку. Електростимуляція бічної частини базального ядра мигдалеподібного комплексу та його кортикомедіальних ядер, а також дорзальної частини покришки середнього мозку заспокоює стресову відповідь. Стимуляція базальних ядер мигдалеподібного тіла його активує. Ядра гіпокампу надають антистресову дію. Передбачається, що через мигдалеподібний комплекс нюхові стимули, які передаються туди найбільш прямим шляхом, можуть включати механізми стресу, що надзвичайно важливо у ссавців, які мають розвинений нюх.

Стрес у відповідь на нюхові стимули - важливий регулятор поведінки ссавців. Так, самці мишей виділяють з сечею статевий феромон, що провокує сексуальну поведінку у самок (ефект Уайтена). У самців, які займають нижчі рівні ієрархії, цей ефект пригнічується. С. Бернетт і колеги у 1968 році встановили, що феромони самок щурів активують агресивність і стресові механізми у самців.

Таким чином, стреси, що пов'язані зі статевим життям можуть провокуватися за участю нюхових стимулів і мигдалеподібно-

гіпоталамічних зв'язків. У свою чергу, гіпокамп представляє обов'язкову станцію перемикачів для всіх сенсорних проєкцій нової кори, за винятком нюхової, що дає йому можливість керувати стресовими реакціями у відповідь на різні сенсорні подразники, наприклад зорові і слухові.

Цікаво, що при єдиноборстві позитивних і негативних стимулів і, отже, центрів задоволення та незадоволення у експериментальних тварин перемагає, незмінно, останній, стресогенні впливи якого, взагалі кажучи, впливають на поведінку сильніше, ніж на антистресову дію центру нагород. Дуже важливо, що повторні дії стресора викликають десенсибілізацію і звикання до нього, по мірі перетворення стресора в рутинний фактор він викликає все більше слабкий стрес і все менш значну кортикальну електрофізіологічну відповідь. Однак, якщо стресор діє з підкріпленням шляхом стимуляції центру нагород або центру покарань, то загасання відповіді не відбувається. У зв'язку з цим, стрес стимулює пам'ять, особливо короткочасну.

Стрес можливий при декортикації і послідовному видаленні підкоркових відділів мозку у собак вниз, аж до гіпоталамуса. Це свідчить про ключову роль гіпоталамуса в його провокації і про існування шляхів стресової активації гіпоталамуса, альтернативних низхідним нервовим впливам. Дані про нейрогормони довгастого мозку, які стимулюють гіпофізарну секрецію АКТГ при віддаленому гіпоталамусі, не підтверджені.

Рефлекси від хеморецепторів каротидного і аортальних тілець можуть провокувати стрес. Але навіть повна деаферентація гіпоталамуса не виключає можливості стресу у відповідь на низьку стимулів. При цьому стрес у відповідь на гіпоксію, гіпоглікемію, ендотоксини, гістамін, антигенну стимуляцію, серотонін - відтворюється в незмінному вигляді, а стресові відповіді на перегрівання, ефірний наркоз, введення великих доз формаліну зберігаються частково.

Отже, є пряма гуморальна чутливість стресових центрів гіпоталамуса до цих сигналів. Роль гіпоталамічних гуморальних

факторів у запуску стресу і контролю продукції аденогіпофізарних гормонів вперше була запідозрена, як вже відмічалось, на підставі класичного експерименту, який показав, що аденогіпофіз зберігає свої гормоноутворювальні функції після перетину його ніжки і підсадки аутоотрансплантата в серединне підвищення, за умови відновлення його портального кровопостачання.

Таким чином, при стресі гіпоталамус, який активується як гуморальними факторами, що досягають його через нейрогемальні структури, так і нервовими холінергічними та серотонінергічними впливами, які виходять від лімбічної системи та інших відділів ЦНС, вже на початку стадії тривоги збільшує вироблення КРФ (в основному, в дорзомедіальній дрібноклітинній частині паравентрикулярного ядра) та нонапептидів (в крупноклітинній частині супраоптичного і паравентрикулярного ядер).

Ці регулятори, а також, певною мірою, потенціюючий ефект КРФ, ангіотензинів II і III, ВІЛ і гістидин-ізолейцинмісткий поліпептид (РНІ), потрапляючи в аденогіпофіз шляхом нейросекреції, через місцеву портальну систему, впливають на роботу ендокринної частини нижнього мозкового придатка. КРФ і короткий гептапептид зі складу АКТГ стимулюють центри страху і тривоги в лімбічній системі, що створює характерний емоційний фон початкової стадії стресу.

Діючи, як нейротрансмітери в ЦНС і надходячи в цереброспинальну рідину, а з неї - через судинний орган кінцевої пластинки та його венули - в системний кровотік, КРФ викликає анорексію, пригнічує харчову та питну поведінку і підсилює рухову активність. Його системні ефекти включають активацію симпатoadреналової системи, гіпертензію, гіперглюкагонемію. Системний КРФ, в основному, секретується поза мозком - в ШКТ, підшлунковій залозі, мозковій речовині наднирників і має спеціальний білок-переносник.

Кортикостероїди і, меншою мірою, АКТГ здатні надавати зворотний гальмівний вплив на продукцію стимуляторів адренкортикотропної функції гіпофізу в гіпоталамусі. Їх вплив



відомий як довга (кортикостероїдна) і коротка (АКТГ-залежна) петлі зворотнього зв'язку. Мішенню цих регуляторних впливів в гіпоталамусі є паравентрикулярне ядро, що реагує змінами в продукції КРФ і вазопресину навіть на фізіологічні коливання рівня кортикоїдів і АКТГ. Аналогічні компенсуючі впливи на рівні гіпофіза також існують, але вступають в дію при більш значних відхиленнях рівня кортикостероїдів.

Таким чином, при стресі гіпоталамус, який активується як гуморальними факторами, що досягають його через нейрогемальні структури, так і нервовими холінергічними та серотонінергічними впливами, що відходять від лімбічної системи та інших відділів ЦНС, вже на початку стадії тривоги збільшує вироблення КРФ (в основному, в дорзомедіальній дрібноклітинній частині паравентрикулярного ядра) та нонапептидів (в крупноклітинній частині супраоптичного і паравентрикулярного ядер), що приводить до активації гіпофіза і периферійних ендокринних залоз та відповідних фізіологічних та психологічних змін в організмі.

### **Регуляторні механізми секреції гормонів**

Як вже відмічалось, однією з найважливіших ділянок ЦНС, яка координує і контролює функції ендокринних залоз, є гіпоталамус, де локалізуються нейросекреторні ядра і центри, які беруть участь у регуляції синтезу і секреції гормонів аденогіпофіза.

Перший рівень регулювання реалізує так звана гіпофізотропна ділянка гіпоталамуса, яка контролює вихідну (базальну) секрецію передньої частки гіпофіза і нейрогіпофізарну секрецію. Другий, більш високий рівень забезпечується іншими гіпоталамічними і позагіпоталамічними ділянками мозку (гіпокамп, передній таламус, середній мозок та ін.), які беруть участь у стимуляції або пригніченні функції гіпофізу. Позагіпоталамічні структури мозку здійснюють важливий нейроендокринний контроль діяльності гіпофіза і відповідальні за добовий ритм секреції гормонів. Середній мозок, гіпокамп і переднємедіальне таламічне ядро беруть

участь у регуляції секреції АКТГ, гонадотропінів, пролактину, гормону росту. Крім того, в гіпоталамус проектуються також висхідні аферентні і прямі зв'язки з ретикулярного утворення і середнього мозку, де локалізуються дофамінергічні та інші клітини, які виробляють різні моноаміни.

Гіпоталамус, таким чином, є ділянкою, яка трансформує інформацію, що надходить по нервових шляхах з різних відділів нервової системи, за допомогою зміни рівня нейротрансмітерів (нейромедіаторів), до яких відносяться різні моноаміни: адреналін, норадреналін, дофамін, серотонін, ацетилхолін, g-аміномасляна кислота. Стресові ситуації та інші чинники призводять до зміни змісту, швидкості синтезу і вивільнення моноамінів в гіпоталамусі, які у свою чергу змінюють швидкість секреції гіпоталамічних і гіпофізотропних гормонів, що і призводить до відповідної зміни функціональної активності передньої частки гіпофіза.

Вважається, що нейротрансмітери (моноаміни) регулюють діяльність гіпофіза за допомогою декількох механізмів:

а) участі у синаптичній передачі інформації, що надходить з лімбічної системи мозку, на нейрон, який продукує гіпофізотропні гормони (пептиди);

б) дії на мембрани гіпоталамічного нейрону і процес вивільнення гіпофізотропного гормону;

в) зміни функціональної активності аксона гіпоталамічного нейрона в ділянці капілярів портальної (ворітної) системи гіпофіза з модифікацією транспорту гіпофізотропного гормону в крові;

г) впливу на клітини передньої частки гіпофіза зі збільшенням або пригніченням їх секреторної активності або модифікацією їх відповіді на дію гіпофізотропних гормонів.

Таким чином, гіпоталамус є місцем, де нервові й ендокринні клітини взаємодіють один з одним, здійснюючи швидку і високоефективну передачу інформації, необхідної для швидкої відповіді з боку органу, систем і організму в цілому з метою забезпечення життєдіяльності організму. Передача інформації від клітини до клітини здійснюється хімічними месенджерами

(гормонами і моноамінами) та електричною активністю. Міжклітинні взаємодії, як показали дослідження останніх років, можуть здійснюватися такими механізмами:

- синаптичною передачею месенджера;
- гормональним механізмом за допомогою циркулюючих гормонів;
- паракринним механізмом, тобто без надходження гормону в кров, а тільки в міжклітинну рідину;
- аутокринним механізмом, тобто виходом гормону із клітини в міжклітинну рідину і взаємодії цього гормону з мембранними рецепторами, які розташовані на тій же клітині.

Показано, що норадреналін, соматостатин, дофамін, гонадоліберин, окситоцин і вазопресин можуть виступати в якості гормонів і секретуватися ендокринними клітинами або нейронами, а також виявлятися в синапсах нервових клітин і виконувати роль нейромедіаторів.

Інша група гормонів - глюкагон, енкефаліни, холецистокінін, похідні проопіомеланокортину секретуються ендокринними клітинами, виконуючи гормональну функцію, а також, локалізуючись в нервових закінченнях, надають нейротрансмітерну дію. Причому ці дві властивості виявляються і в інших гормонів аденогіпофіза. Тироліберин і ВІП секретуються нейронами, але виконують гормональну функцію, а в нервових закінченнях мають очевидну нейротрансмітерну дію.

Як вже відмічалось, вплив ЦНС на функцію гіпоталамуса здійснюється не тільки зазначеними вище нервовими механізмами, а також шляхом транспорту спинномозковою рідиною різних гормонів, нейротрансмітерів та інших речовин (ендорфіни, енкефаліни, речовина Р), які виробляються в різних ділянках ЦНС і епіфізі. В епіфізі утворюються мелатонін і ряд інших індолів та поліпептидів, модулюючих функцію надниркових, щитоподібної і статевих залоз. Гормони епіфіза вивільняються в спинномозкову рідину або загальний кровообіг і діють різними шляхами. Так,

мелатонін концентрується в гіпоталамусі та середньому мозку і впливає на секрецію гіпофізотропних гормонів, змінюючи вміст моноамінів і нейромедіаторів. Інші поліпептиди епіфіза діють на утворення гіпофізотропних пептидів безпосередньо.

Необхідно відзначити, що, крім нейромедіаторів, в механізмах вивільнення гіпофізотропних гормонів беруть обов'язкову участь іони  $K^+$  і  $Ca^{2+}$ , простагландини, цАМФ та інші речовини.

### **Принцип зворотного зв'язку в регуляції секреції гормонів**

В роботі вже частково розглядалося дане питання і тому в цьому розділі ми лише проведемо уточнення деяких проблемних моментів.

Вітчизняний вчений М.М. Завадовський, вивчаючи закономірності в регуляції діяльності ендокринних залоз, вперше в 1933 р. сформулював принцип "плюс-мінус взаємодія", який отримав надалі назву "принцип зворотного зв'язку".

Під зворотним зв'язком розуміється система, в якій кінцевий продукт діяльності цієї системи (наприклад, гормон, нейрон-трансмітери та інші речовини) модифікує або видозмінює функцію компонентів, що становлять систему, спрямовану на зміну кількості кінцевого продукту (гормону) або активності системи. Життєдіяльність всього організму є наслідком функціонування численних саморегулюємих систем (видільна, серцево-судинної, травна, дихальна та ін.), що перебувають у свою чергу під контролем нейроендокринно-імунної системи.

Все перераховане є, таким чином, комплекс різних саморегулювальних систем, що знаходяться в певній мірі залежності і "підпорядкованості". Кінцевий результат або активність системи може модифікуватися двома шляхами, а саме шляхом стимуляції для збільшення кількості кінцевого продукту (гормону) або підвищення активності ефекту, або шляхом пригнічення

(інгібування) системи з метою зменшення кількості кінцевого продукту або активності.

Перший шлях модифікування називається позитивним, а другий - негативним зворотним зв'язком. Прикладом позитивного зворотного зв'язку є підвищення рівня гормону в крові, що стимулює вивільнення іншого гормону (підвищення рівня естрадіолу в крові викликає вивільнення ЛГ в гіпофізі), а негативного зворотного зв'язку, коли підвищений рівень одного пригнічує секрецію гормону і вивільнення іншого (підвищення концентрації тироїдних гормонів в крові знижує секрецію ТТГ в гіпофізі).

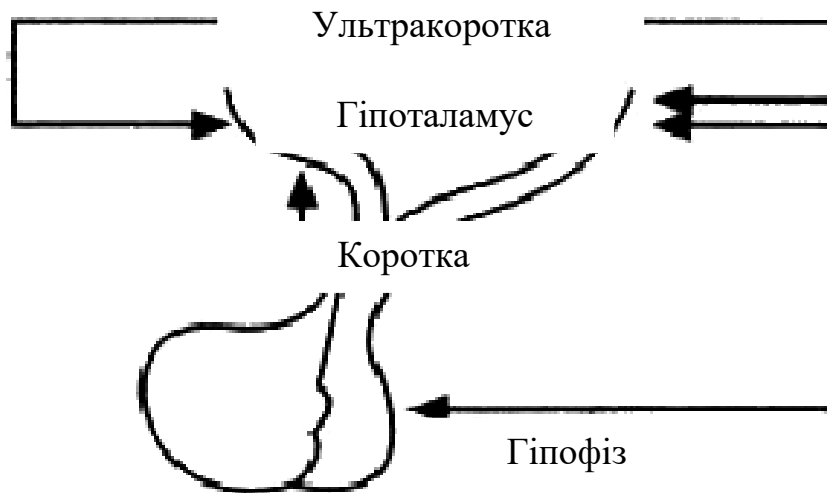
Гіпоталамо-гіпофізарне регулювання здійснюється механізмами, що функціонують за принципом зворотного зв'язку, в яких чітко виділяються різні рівні взаємодії (мал. 7).

Під "довгим" ланцюгом зворотного зв'язку мається на увазі взаємодія периферичної ендокринної залози з гіпофізарними та гіпоталамічними центрами (не виключено, що і з супрагіпоталамічними та іншими ділянками ЦНС) шляхом впливу на зазначені центри концентрації гормонів, що змінюється в циркулюючій крові.

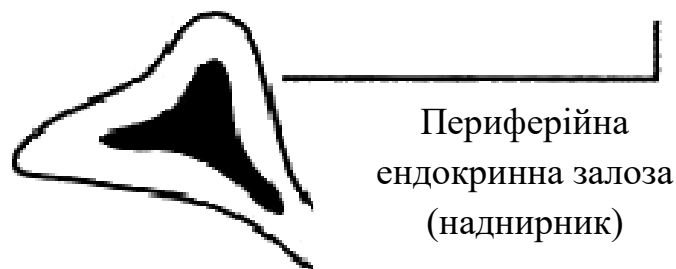
Під "коротким" ланцюгом зворотного зв'язку розуміють таку взаємодію, коли підвищення гіпофізарного тропного гормону (наприклад, АКТГ) модулює та модифікує секрецію і вивільнення гіпофізотропного гормону (в даному випадку кортиколіберину).

"Ультракороткий" ланцюг зворотного зв'язку – це вид взаємодії в межах гіпоталамуса, коли вивільнення одного гіпофізотропного гормону впливає на процеси секреції і вивільнення іншого гіпофізотропного гормону. Цей вид зворотного зв'язку має місце в будь-якій ендокринній залозі. Так, вивільнення окситоцину або вазопресину через аксони цих нейронів і за допомогою міжклітинних взаємодій (від клітини до клітини) модифікує активність нейронів, які продукують ці гормони. Інший приклад, вивільнення пролактину та його дифузія в міжваскулярні

простори призводить до впливу на сусідні лактотропи з подальшим пригніченням секреції пролактину.



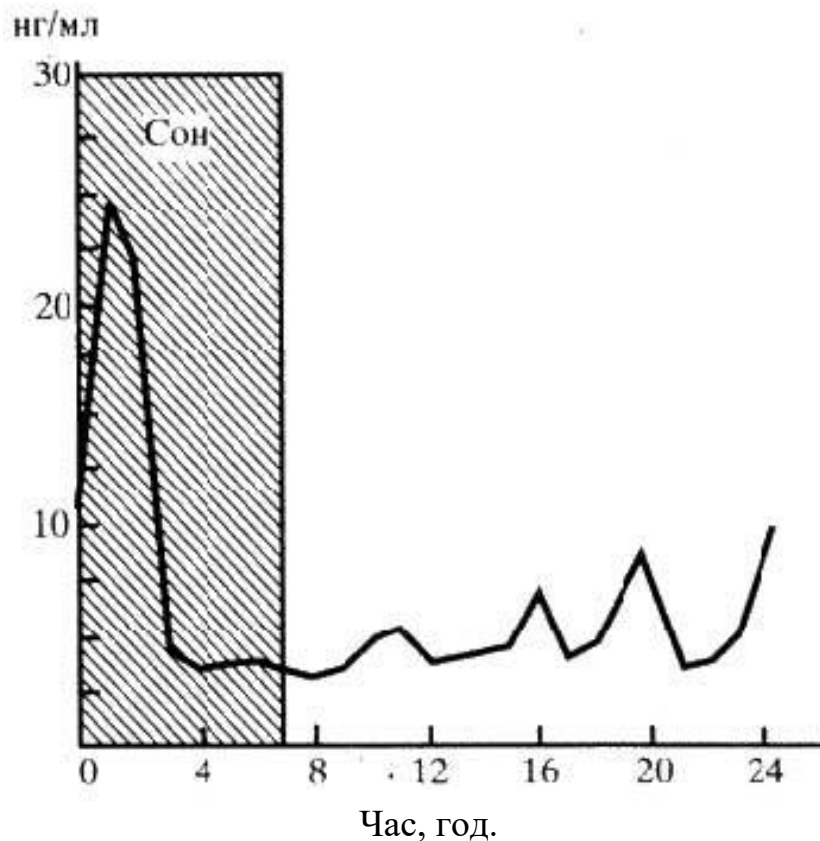
«Довга»



**Мал. 7. Рівні функціонування зворотного зв'язку.**

"Довгі" і "короткі" ланцюги зворотного зв'язку функціонують як системи «закритого типу», тобто є саморегулюючими системами. Однак вони відповідають на внутрішні і зовнішні сигнали, змінюючи на короткий час принцип саморегуляції (наприклад, при стресі та ін.). Поряд з цим на зазначені системи впливають механізми, що підтримують біологічний добовий ритм, пов'язаний зі зміною дня і ночі. Добовий ритм являє собою компонент системи, що регулює гомеостаз організму і дозволяє адаптуватися до мінливих умов зовнішнього середовища. Інформація про ритми день-ніч передається в ЦНС з сітківки ока на

супрахіазматичні ядра, які разом з епіфізом утворюють центральний добовий механізм - "біологічний годинник". Крім механізму день-ніч, в діяльності цих "годин" беруть участь інші регулятори (зміна температури тіла, стан відпочинку, сну та ін.).



Мал. 8. Добовий ритм секреції СТГ.

Супрахіазматичним ядрам належить інтегруюча роль у підтримці біологічних ритмів. Близько 80% клітин супрахіазматичних ядер збуджуються при дії ацетилхоліну. Спроби змінити ритм діяльності ядер інфузією великої кількості серотоніну, дофаміну, тироліберину, речовини P, гліцину або g-аміномасляної кислоти виявилися неефективними. Проте в цій ділянці виявлені деякі гормони (вазопресин, гонадоліберин, речовина P), які, безсумнівно, беруть участь у механізмах підтримки біологічних ритмів

Секреція багатьох гормонів (АКТГ, СТГ, глюкокортикоїди та ін.) підлягає протягом доби значним коливанням. На мал. 8 представлений добовий ритм секреції СТГ. Вивчення циркадної

секреції гормонів має велике клінічне значення, так як при деяких захворюваннях (акромегалія, хвороба Іценко - Кушинга) порушення добового ритму секреції гормонів є важливою диференціально-діагностичною ознакою, що використовується в диференціації синдромно подібної патології.

Таким чином, принцип зворотного зв'язку в регуляції секреції гормонів представляє собою комплекс різних саморегуляційних систем, що знаходяться в певній мірі залежності і "підпорядкованості". При різних рівнях взаємодії кінцевий результат або активність системи може модифікуватися двома шляхами, а саме шляхом стимуляції для збільшення кількості кінцевого продукту (гормону) або підвищення активності ефекту, або шляхом пригнічення (інгібірують) системи з метою зменшення кількості кінцевого продукту або активності.

### **Гіпофізотропні гормони**

Відомо, що гіпоталамус є ділянкою ЦНС, яка за допомогою нейротрансмітерів, гіпоталамічних, гіпофізотропних гормонів, а також симпатичної і парасимпатичної частин вегетативної нервової системи інтегративно регулює функціональну активність гіпофіза і периферійних ендокринних залоз.

Відомі в даний час гіпофізотропні гормони гіпоталамуса поділяють на гормони, які посилюють (що вивільняють, рилізінг-гормони) і послаблюють (інгібірують) секрецію і вивільнення (виділення) відповідних тропних гормонів передньої частки гіпофіза. Комісія по біохімічній номенклатурі Міжнародного товариства чистої та прикладної хімії Міжнародного біохімічного товариства рекомендувала вжити закінчення "ліберин" у назвах гормонів гіпоталамуса, які підсилюють вивільнення відповідних тропних гормонів гіпофіза (наприклад, кортиколиберин), і закінчення "статин" у назвах гормонів з інгібіруючим ефектом (наприклад, соматостатин).

Встановлено існування наступних гіпофізотропних гормонів:



- 1) гормон, що вивільняє лютеїнізуючий і фолікулостимулюючий гормони - гонадоліберин (люліберин);
- 2) кортикотропін-релізінг-гормон кортиколіберин;
- 3) соматотропін-релізінг-гормон - соматоліберин;
- 4) гормон, який гальмує вивільнення гормону росту - соматостатин;
- 5) пролактин-релізінг-гормон - пролактоліберин, функцію якого виконують, ймовірно, тироліберин і ВІП;
- 6) гормон, який гальмує вивільнення пролактину – пролактостатин, роль якого виконує дофамін;
- 7) тиротропін-релізінг-гормон - тироліберин;
- 8) гормон, який вивільняє меланоцитостимулюючий гормон - меланоліберин;
- 9) гормон, який гальмує вивільнення меланоцитостимулюючого гормону - меланостатин. Існування двох останніх гормонів у людини остаточно не доведено.

Гіпофізотропні гормони секретуються нейронами, які локалізовані в різних ділянках гіпоталамуса. Так, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса містить велику кількість нейронів, які секретують тироліберин і кортиколіберин; дугоподібне (аркуатне) ядро містить нейрони, які секретують соматоліберин і пролактостатин (дофамін); нейрони, які виробляють соматостатин, розташовані в передній гіпоталамічній ділянці, а гонадоліберин - в преоптичній ділянці. Аксони перерахованих нейронів закінчуються в ділянці середнього підвищення гіпоталамуса, де починається портальна система гіпофіза, за допомогою якої гіпоталамус поєднується з передньою часткою гіпофіза.

Перераховані хімічні медіатори (гіпофізотропні гормони, моноаміни), які відносяться до малих пептидів і біогенних амінів, вивільняються з гіпоталамічних нейронів в систему портального кровообігу і, досягаючи клітин аденогіпофіза, модулюють їх специфічну активність. Встановлено, що нервові терміналі (аксони) нейронів гіпоталамуса мають тут тісні контакти з первинним

капілярним сплетенням, де і відбувається вивільнення гіпофізотропних гормонів в кров та їх транспорт портальною системою до гіпофіза. Концентрація гіпофізотропних гормонів в цій системі найвища, порівняно з їх утриманням у загальному кровотоку.

*Кортиколиберин.* Кортикотропін-релізінг-фактор був першим з гіпофізотропних гормонів частково охарактеризований ще в 1955 р., проте лише в 1983 р. W. Vale з колегами представили повну хімічну і клінічну його характеристику.

Цікаво, що для отримання 1 мг цього гормону (таку кількість необхідно для хімічної характеристики) дослідники фракціонували 500 тисяч гіпоталамусів вівці. У наступні роки кортиколиберин був виділений з гіпоталамусів свині, щура, людини та інших організмів. Цей пептид складається з 41 амінокислотного залишку, що має молекулярну масу 4758, 14 дальтон. Ген, який відповідальний за синтез кортиколиберину, локалізується на 8-й хромосомі.

Основна кількість кортиколиберину локалізується в гіпоталамусі, однак він виявляється також в інших відділах ЦНС, включаючи кору головного мозку та різні ядра, де він виконує роль нейромедіаторів, координуючи відповідь на різні стресові ситуації.

В гіпоталамусі кортиколиберин в основному виявляється в нейронах паравентрикулярного ядра і нервові аксони цих нейронів досягають серединного підвищення, де вони контактують з капілярами портальної системи і з током крові досягають клітин аденогіпофіза. Численними дослідженнями показано [124, 126, 167], що адреналектомія або гіпофізектомія призводять до збільшення вмісту кортиколиберину в зазначених ділянках гіпоталамуса. Вивчення структури кортиколиберину, отриманого з гіпоталамуса різних тварин, показало, що тільки кортиколиберин людини і щура має ідентичну структуру, яка включає таку послідовність амінокислот: Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-ArgGlu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln – Leu – Ala-Gln-Gln-Ala-His-SerAsn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile NH<sub>2</sub>.

Критичним для збереження біологічної активності гормону є наявність карбоксильного залишку. Дослідженнями різних авторів встановлено [3; 34], що фрагмент молекули, який містить 15-41 амінокислотний залишок, має біологічну активність гормону. Як і інші нейропептиди, кортиколіберин синтезується з прогормона, який включає 196 амінокислотних залишків. Період напіврозпаду кортиколіберину в плазмі становить близько 60 хвилин. Кортиколіберин селективно збільшує вивільнення АКТГ та інших гормонів, похідних загального попередника-проопіомелпнокортина (ПОМК). Його вплив на посилення вивільнення АКТГ інгібується глюкокортикоїдами. При цьому високі дози кортизолу зменшують і навіть повністю переривають його вплив на аденогіпофіз. На мембранах кортикотрофів кортиколіберин комплексується зі специфічними високоафінними рецепторами, активує аденілатциклазу, що призводить до підвищення внутрішньоклітинного рівня цАМФ, який в свою чергу підвищує активність цАМФ-залежних протеїнкіназ. Стимуляція вивільнення АКТГ спостерігається тільки в присутності  $Ca^{2+}$ . При цьому збільшення рівня внутрішньоклітинного кальцію може бути результатом підвищення концентрації внутрішньоклітинного цАМФ з подальшим фосфорилуванням білків кальцієвих каналів.

Гіпофізотропні нейрони, які секретують кортиколіберин, локалізуються в дугоподібному, дорсомедіальному та вентромедіальному ядрах, але найбільша їх кількість розташована в паравентрикулярному ядрі. Аксони цих клітин закінчуються в ділянці серединного підвищення, звідки через порталну систему гіпофіза кортиколіберин досягає клітин аденогіпофіза. Швидкість біосинтезу і вивільнення кортиколіберину модулюється моноамінами. Так, адреналін, норадреналін, серотонін, ацетилхолін, глутамін, ангіотензин II, нейропептид Y і аспартамін стимулюють, тоді як аргінін, вазопресин, g-аміномасляна кислота, речовина P і опіюїдні пептиди пригнічують вивільнення кортиколіберину. Крім того, холецистокінін, гастрінвивільняючий пептид, передсердний

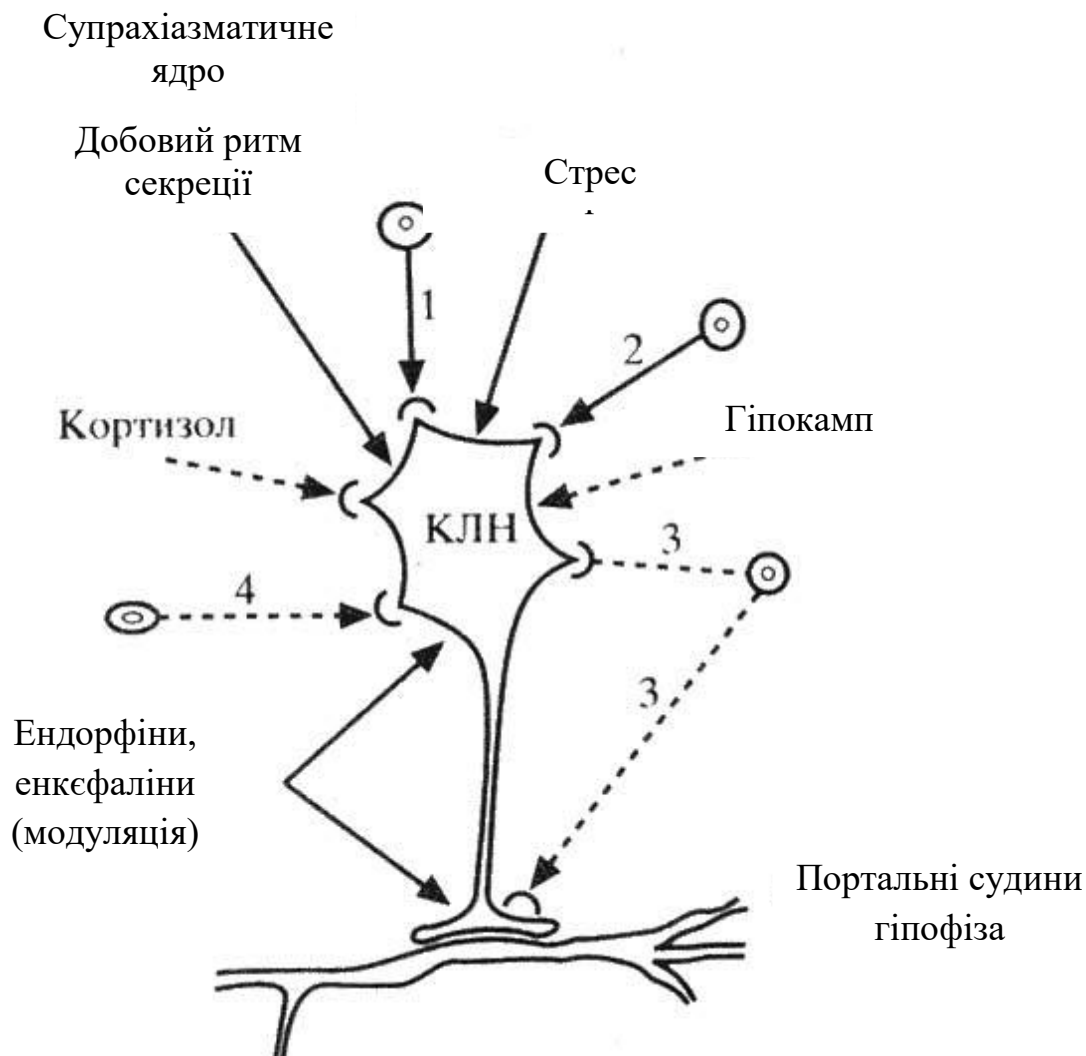
натрийуретичний гормон також здатні стимулювати вивільнення АКТГ (мал. 9).

Таким чином, кортиколіберин стимулює синтез і вивільнення АКТГ за допомогою цАМФ і системи ФІФ2 (інозитолфосфатна система), що є вторинним месенджером вазопресину. Підвищення концентрації калію деполаризує клітинну мембрану і у присутності іонів кальцію відбувається вивільнення АКТГ. Ця дія кортиколіберину не вимагає синтезу білка. Крім того, кортиколіберин прискорює біосинтез АКТГ *de novo*, і цей вплив може бути пригнотлений пуроміцином і актиноміцином D.

Імунореактивний кортиколіберин і прокортикотропін-месенджерна РНК (мРНК) виявляються і в різних органах, наприклад, в мозковій речовині наднирника, печінці, підшлунковій залозі, спинному мозку, плаценті. Такий позагіпоталамічний "тканинний" кортиколіберин викликає більш тривале, ніж гіпофізотропний кортиколіберин, вивільнення АКТГ. Дослідження показали, що у людини в період вагітності рівень імунореактивного кортиколіберину збільшується пропорційно до терміну вагітності, досягаючи його піку в період пологів. Після пологів його вміст в крові швидко падає, досягаючи нормальних значень [23].

Показано, що джерелом такого кортиколіберину є плацента і плацентарний кортиколіберин модулює час настання пологової діяльності за допомогою зміни чутливості міометрію до окситоцину. Дослідженнями [23] показано, що при цьому не відбувається одночасного підвищення концентрації АКТГ і кортизолу в крові, вважаючи, що це є наслідком десенситизації гіпофіза. Встановлено, що відсутність ефекту від підвищеної концентрації кортиколіберину в крові в період вагітності пов'язана з одночасним збільшенням вмісту кортиколіберин-зв'язуючого білка в сироватці крові. Спеціальна радіоімунологічна методика для визначення кортиколіберин-зв'язуючого білка дозволила не тільки вивчити динаміку його секреції в період вагітності, але й довести, що введення кортиколіберину добровольцям-чоловікам призводило

до підвищення на  $46,0 \pm 9,8\%$  кортиколіберин-зв'язуючого білка, що характерно для його рівня, який спостерігається в кінці вагітності.



**Мал. 9. Контроль секреції і вивільнення кортиколіберину:**

КЛН – кортиколіберинсинтезуючий нейрон; 1 – серотонін; 2 – ацетилхолін; 3 – гама-аміномасляна кислота; 4 – норадреналін. Сплошні стрілки – стимулюючий вплив, пунктирні – пригнічуючий вплив на секрецію кортиколіберина.

*Вазопресин* також здатний стимулювати вивільнення АКТГ, але для цього потрібні дози, які перевищують в тисячі разів дози, що мають максимальний антидіуретичний ефект. Вазопресин і кортиколіберин надають синергійний вплив на секрецію АКТГ.

Так, вазопресин в 2-3 рази підсилює здатність кортиколіберина вивільняти АКТГ (пряма потенційна дія). Проведені

дослідження показали [12], що в нервових закінченнях серединного підвищення вазопресин і кортиколиберин виявляються разом, що свідчить про можливу їх одночасну секрецію при певних умовах. Потенціюючу дію кортиколиберину на секрецію АКТГ крім вазопресину надають також адреналін і ангіотензин II.

Як відомо, вазопресин здійснює свою дію через інозитолфосфатну систему, а адреналін і ангіотензин II - через цАМФ. На мембранах клітин передньої частки гіпофіза виявлені високоафінні рецептори до вазопресину, які фармакологічно підрозділяються на V<sub>2</sub> (антидіуретичні) і V<sub>1</sub> (вазопресорні) рецептори.

*Соматоліберин.* Соматотропін-вивільняючий фактор був виділений з гіпоталамуса ще в 1964 р. Однак його хімічна структура була встановлена лише в 1980-е роки, коли спочатку L. Frohman і колеги частково охарактеризували пептид, що був ізольований з позагіпофізарних пухлин хворих, які страждали на акромегалію, і мав здатність посилювати вивільнення СТГ.

Хімічна структура соматоліберину була встановлена R. Guillemin і колегами у 1981 році, коли з пухлини підшлункової залози хворого акромегалією був ізольований зазначений поліпептид. Ці дані були підтверджені J. Rivier і співавт. у 1982 р., а співробітниками цієї лабораторії була здійснена експресія і клонування кДНК, що кодує синтез соматоліберину.

Сьогодні відомо, що молекула соматоліберину включає 44 амінокислотних залишку, причому біологічну активність виявляє її частина з першими 29 амінокислотними залишками. Пептид з 27 амінокислотними залишками повністю позбавлений біологічної активності. В сироватці крові і тканинах соматоліберин присутній у різних молекулярних формах. У пухлині з клітин острівців підшлункової залози хворих акромегалією виявлені пептиди, що складаються з 44, 40 і 37 амінокислотних залишків. Ген, відповідальний за синтез соматоліберину, локалізується на 20 хромосомі.

Слід зазначити, що замість терміну соматотропін-вивільнюючий гормон або соматоліберин був запропонований термін соматокринін, але цей термін в даний час практично не використовується. У людини основною формою соматоліберину, що міститься в сироватці крові, є поліпептид, який складається з 40, а в гіпоталамусі - з 44 амінокислотних залишків. Хімічна структура молекули включає таку послідовність амінокислотних залишків: Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-AsnSer-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-AspIle-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg Ala-Arg-Leu-NH<sub>2</sub>.

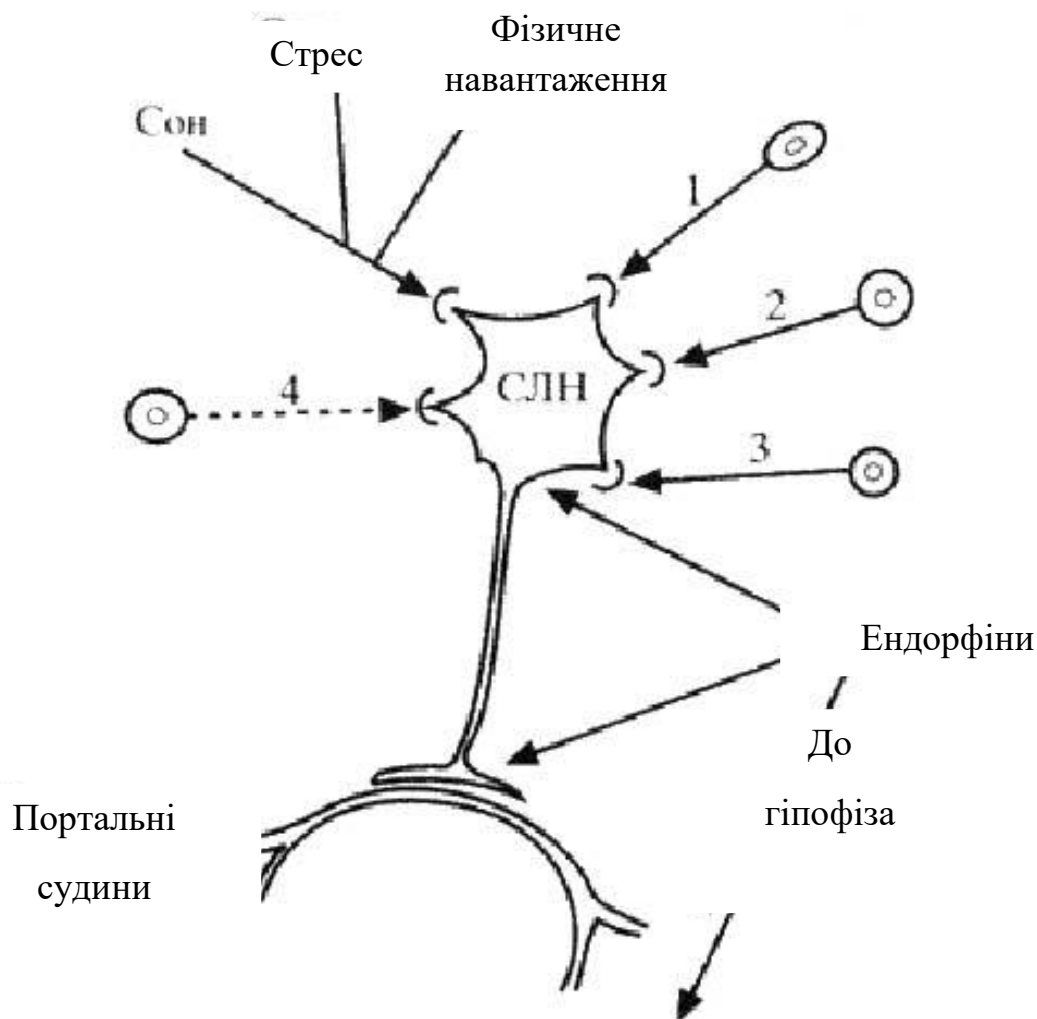
Молекулярна маса соматоліберину-40 становить 4544,73, а мол. м. соматоліберину-44-5040, 4 Д. Синтетичний соматоліберин у здорових осіб селективно стимулює секрецію СТГ, у той час як рівень інсуліну, АКТГ, глюкагону і ряду інших гормонів в крові при цьому не змінюється.

Однократне введення соматоліберину призводить до більш ніж 20-разового підвищення вмісту СТГ в крові, що знижується до вихідного рівня протягом 3 год. При цьому може незначно змінюватися рівень пролактину в крові. У разі інфузії соматоліберину протягом декількох годин після характерного підйому рівня СТГ виявляється його подальше зниження, що підтверджує його пульсуючу секрецію протягом доби. Період напіврозпаду соматоліберину в крові становить близько 7 хв.

Дослідження показали [34], що соматоліберин синтезується в дугоподібному (аркуатному) і вентромедіальному ядрах гіпоталамуса. Аксони нейронів зазначених ядер закінчуються в ділянці серединного підвищення. Вивільнення соматоліберину стимулюється серотоніном і норадреналіном.

Показано, що очищені препарати соматоліберину, комплексуючись з рецепторами, які розташовані на мембранах соматотропів, стимулюють секрецію СТГ за допомогою активації аденілатциклази і підвищення кількості цАМФ. Поряд з цим, активується фосфатидилінозитолова система з подальшим підвищенням фосфорилування різних ферментів гормоно-

рецепторного комплексу. Цей стимулюючий вплив соматоліберину блокується соматостатином і посилюється глюкокортикоїдами.



### Схема 10. Контроль секреції і вивільнення соматоліберину.

СЛН – соматоліберинпродукуючий нейрон; 1 – серотонін; 2 – дофамін; 3 – альфа-адренергічний вплив норадреналіну; 4 – бета-адренергічний вплив норадреналіну. Сплошні стрілки – стимулюючий вплив, пунктирні – пригнічуючий вплив на секрецію соматоліберину.

Стимулюючий вплив лімбічної системи на секрецію соматоліберину здійснюється через вентромедіальне ядро гіпоталамуса. Зв'язок цього ядра з позагіпоталамічними ділянками на відміну від його зв'язку з ділянкою серединного підвищення є катехоламінергічним. Ендорфіни стимулюють секрецію СТГ, збільшуючи утворення соматоліберину. Блокада а-адренергічних



рецепторів гіпоталамуса попереджає підвищення рівня СТГ в сироватці крові здорових людей у відповідь на гіпоглікемію, у той час як блокада  $\beta$ -адренергічних рецепторів підвищує реакцію СТГ на гіпоглікемію. Механізми контролю секреції і вивільнення соматоліберину представлені на схемі (мал. 10).

Соматоліберин широко застосовується в клінічній практиці. Так, проба з внутрішньовенним введенням соматоліберину застосовується для вивчення секреції гормону росту. Частіше використовують одноразове введення соматоліберину в дозі 50, 100 або 200 мкг (з розрахунку 1 або 3,3 мкг на 1 кг маси тіла). Вміст СТГ в сироватці крові підвищується з 0,7-2,0 до 20-30 нг/мл, а максимальних показників досягає через 15-30 хв. Соматоліберин застосовується і для лікування хворих на нанізм, що обумовлений первинною поразкою гіпоталамуса та порушенням внаслідок цього секреції СТГ.

*Соматостатин.* При спробах виділити з гіпоталамуса овець соматоліберин в лабораторії під керівництвом Р. Гелеміна, у 1973 р. був отриманий поліпептид, який переслідував вивільнення гормону росту з культури гіпофіза щурів. У тому ж році була розшифрована структура соматостатину з такою послідовністю амінокислотних залишків: Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys.

Таким чином, соматостатин є тетрадекапептидом, в 3-м і 14-м положеннях містить два цистеїнових залишка і існує в окисленій і відновленій формах, причому кожна з них має однакову біологічну активність. Циклічна форма, за деякими даними, надає більш сильну інгібуючу дію на секрецію СТГ та інсуліну.

L. Pradayrol і співавт. у 1980 році першими показали, що в тканинах соматостатин присутній у декількох формах і, зокрема, у формі білка, хімічна структура якого включає 28 амінокислотних залишків з такою послідовністю: Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys. Молекулярна маса соматостатину-14 дорівнює 1638, 12 D, а соматостатину-28 - 3149 D (дальтон). Ген,

відповідальний за синтез соматостатину, локалізується на 3-й хромосомі.

Обидві форми соматостатину є біологічно активними. Цитоімунохімічними дослідженнями показано, що соматостатин-14 виявляється в основному в ЦНС, тоді як соматостатин-28 - у шлунково-кишковому тракті, переважно в товстому кишечнику. При використанні імунолюмінесцентного методу було виявлено, що соматостатин локалізується в нервових закінченнях зовнішнього шару серединного підвищення і у вентромедіальному ядрі, яке є основним гіпоталамічним утворенням, де здійснюється регулювання секреції СТГ.

Крім того, соматостатин виявляється і в ділянці дугоподібного ядра, де він присутній як у клітинах і нервових закінченнях, так і в аксонах, які проходять через це ядро. Основні сплетення соматостатинмістких нервових волокон розташовуються в вентромедіальному та дугоподібному ядрах і далі поширюються каудально у вентральні соскоподібні ядра. Встановлено також, що нейрони, які секретують соматостатин, виявляються в паравентрикулярних ядрах. Аксони цих клітин поширюються латерально і вентрально до перехресту зорових нервів, а далі йдуть каудально до ділянки серединного підвищення [34].

Зазначені вище дугоподібні і вентромедіальні ядра отримують соматостатинмісткі нервові волокна з інших джерел. Зокрема, нервові закінчення, що містять соматостатин, виявлені в вентромедіально-дугоподібному комплексі, супрахіазматичних ядрах і у вентральних преамілярних ядрах [45]. Ці дані свідчать про те, що соматостатин виконує функцію не тільки гормону, але й нейропередатчика або нейромодулятора. Така можливість підтверджується тим, що соматостатинмісткі клітини виявлені в спінальних гангліях, а нервові волокна, що містять соматостатин, виявляються в дорсальних рогах спинного мозку, периферійних симпатичних нейронах, превертебральних гангліях, нижньому і верхньому брижових вузлах.

У зв'язку з цим інтерес представляють роботи останніх років, в яких показано, що соматостатин залучений в такі важливі функції мозку, як свідомість, пам'ять, рухова активність, вегетативна та ендокринна регуляція. M-F. Chesselet і співавт. (1995) показали, що соматостатин та його мРНК експресуються в смугастому тілі мозку, яке залучено до рухової активності і поведінкові реакції організму. Ішемія цих ділянок мозку збільшує експресію генів соматостатину. І, навпаки, рівень соматостатинової мРНК знижується після застосування галоперидолу, антипсихотичних препаратів, які сприяють розвитку екстрапірамідних симптомів. Автори справедливо вважають, що підвищена експресія гену соматостатину, яка виявляється при патологічних станах має пряме відношення до появи при цьому різних клінічних симптомів. Крім того, перерва дофамінергічної іннервації також призводить до підвищення експресії гена соматостатину в цій ділянці, що є додатковим підтвердженням участі соматостатину в порушенні рухової реакції, яка характерна для хвороби Паркінсона.

В даний час розрізняють 5 типів рецепторів до соматостатину, які по-різному експресуються як в тканинах різних ділянок ЦНС, так і в периферійних тканинах. Всі типи рецепторів експресуються в передній частці гіпофіза і в гіпоталамусі, що вказує на участь цих ділянок в модуляції секреції гормону росту. M. Berelovitz і співавт. (1995) показали, що цукровий діабет і депривація їжі приводять до зменшення мРНК рецепторів до соматостатину 1-, 2- і 3-го типу в гіпофізі приблизно на 80%, порівняно з контрольними тваринами, які отримують нормальне харчування. При цьому кількість мРНК рецепторів 4- і 5-го типу залишається без змін. Також не змінюється кількість мРНК всіх видів рецепторів в гіпоталамусі. В гіпофізі діабетичних щурів знижена кількість мРНК рецепторів 1-, 2- і 3-го типу на 50-80%, порівняно з контрольними тваринами відновлюється при проведенні інсулінотерапії, але тільки щодо мРНК рецепторів 1-го типу. Експресія мРНК рецепторів 4 типу в гіпофізі і всіх чотирьох типів в гіпоталамусі при цьому залишається без змін. Експресія ж рецепторів 5-го типу в гіпофізі знижена при

діабеті на 70% і на 30%, в гіпоталамусі відновлюється при введенні інсуліну.

Ці дослідження чітко показують взаємозв'язок кількості рецепторів до соматостатину зі станом обміну речовин. Виходячи зі структури і фармакологічних властивостей рецептори до соматостатину поділяють на дві групи (два сімейства): до першої групи відносяться рецептори 2-, 3- і 5-го типу, які раніше з фармакологічними характеристиками відносили до соматостатинових рецепторів 1-го типу; до другої групи відносяться рецептори 1-го і 4-го типу, раніше вони називались соматостатиновими рецепторами 2-го типу.

Таким чином, дослідження показали, що соматостатинові рецептори відносяться до групи з 7 трансмембранними фрагментами і кодуються генами, розташованими на різних хромосомах. Ген рецептора 1-го типу локалізується на 14-й; 2-го типу - на 17-й; 3-го типу - на 22-й; 4-го типу - на 20-й і 5-го типу - на 16-й хромосомі. Рецептори 1-4-го типів практично еквівалентно комплексуються з соматостатином - 14 та 28, тоді як рецептори 5-го типу майже селективно комплексуються з соматостатином, що має структуру, яка включає 28 амінокислот. Встановлена різна афінність рецепторів до соматостатину та його аналогів. Так, аналог соматостатину октреотид (SMS 201-995) взаємодіє з рецепторами 2- і 3-го типу, дуже незначно з рецепторами 5-го типу. Інший продукт соматостатину - соматулін (ВІМ 23014) комплексується з рецепторами 2-го і 5-го типу і лише незначно з рецепторами 3-го типу.

Вивчаючи експресію соматостатинових рецепторів 1- і 2-го типу в гіпоталамусі, А. Beaudet і G. Tannenbaum (1995) встановили різну їх концентрацію в ядрах гіпоталамуса (преоптична ділянка, супрахіазматичне ядро, дугоподібне ядро, паравентрикулярне і перивентрикулярне ядро, вентральні преамілярні ядра), що вказує на участь цих рецепторів у центральній регуляції секреції соматоліберина і соматостатина.

Механізми передачі гормонального сигналу в соматостатинових рецепторах інтенсивно вивчаються в останні роки. А. Schonbrunn і співавт. (1995) показали, що соматостатинові рецептори в екзокринній частині підшлункової залози здійснюють трансдукцію гормонального сигналу через активацію двох підтипів G-білка:  $G_{i1}$  і  $G_{i3}$ . Соматостатинові рецептори екзокринної частини підшлункової залози відносяться до соматостатинових рецепторів 2-го типу, тоді як в гіпофізарних клітинах виявляються соматостатинові рецептори 1-го і 2-го типу. Взаємодія соматостатину з клітинами гіпофіза веде до збільшення кількості соматостатинових рецепторів незалежно від кількості знову синтезованого білка.

Роботи з ідентифікації соматостатинових рецепторів в різних тканинах організму несподівано привели до розробки методів ранньої діагностики пухлин, що секретують різні гормони. Так, S. Lamberts і співавт. (1995) показали, що рецептори до соматостатину присутні в більшості пухлин, які секретують гормони. Для візуалізації рецепторів до соматостатину застосовують октреотид, мічений радіоактивним індієм. За допомогою цього препарату візуалізуються в 70-100% пухлини, що секретують гормон росту, ТТГ, пухлини острівців підшлункової залози, карциноїдні пухлини, парагангліоми, феохромоцитомы, медулярний рак щитоподібної залози, дрібноклітинний рак легенів.

Крім того, менінгіоми, рак нирок, рак молочної залози, злоякісні лімфоми часто мають також рецептори до соматостатину, що дозволяє проводити їх діагностику за допомогою різних скануючих процедур. Причому дослідження, що проведені з використанням соматостатину-14, соматостатину-28 і октреотиду, показали відмінності в кількості зв'язуючих місць до перерахованих гормонів, що вказує на певні відмінності в соматостатинових рецепторах. Крім цього, для виявлення первинної пухлини або її метастазів під час операції застосовується октреотид (аналог соматостатину), мічений радіоактивним йодом.

Соматостатин надає пряму дію на ЦНС. Він викликає різні поведінкові, рухові і електрофізіологічні зміни при введенні його в гіпокамп і кору головного мозку.

Показано, що соматостатин виявляється в d-клітинах шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози. В шлунку ці клітини розташовуються у власному шарі слизової оболонки антрального відділу, переважно в безпосередній близькості від клітин, які продукують гастрин, що підтверджує вплив соматостатину на секрецію цього гормону. В кишечнику  $\alpha$ -клітини виявляються в основному у власному шарі слизової оболонки; незначна їх кількість виявляється в криптах. В підшлунковій залозі соматостатинмісткі клітини локалізуються по периферії панкреатичних острівців, розташовуючись між  $\alpha$ - і  $\beta$ -клітинами.

Своєрідність розподілу d-клітин, а саме їх розкиданість серед інших ендокринних клітин шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози є морфологічною основою для вивільнення та місцевої дії гормону на сусідні клітини-мішені. В цьому відношенні соматостатин може розглядатися як замітник інших місцевих гормонів, до яких належать, зокрема, гістамін і серотонин. Крім того, соматостатин, який виявляється не тільки в клітинах, де він секретується, але й в нервових волокнах, у тому числі шлунково-кишкового тракту, здійснює свою дію і через нейрокринні механізми, тобто шляхом вивільнення з нервових закінчень.

Соматостатин впливає на моторну і секреторну функції травної системи, її кровообіг і кишкову абсорбцію. Він затримує евакуацію шлункового вмісту, пригнічуючи вивільнення мотиліну - гормону, стимулюючого моторику шлунково-кишкового тракту, знижує скорочувальну активність жовчного міхура шляхом гальмування дії фактору росту фібробластів. У нагодованих тварин соматостатин гальмує вивільнення гастрину і фактору росту фібробластів, що спостерігається після прийому їжі.

Соматостатин пригнічує секрецію підшлунковою залозою інсуліну і глюкагону. Ця дія поширюється на обидві фази вивільнення інсуліну, викликаного глюкозою, толбутамідом,

глюкагоном або секретином. У зв'язку з коротким періодом напіврозпаду соматостатину (близько 4 хв.) його гальмівний вплив закінчується швидко після припинення інфузії. Пригнічуючи секрецію глюкагону, соматостатин знижує концентрацію глюкози в периферійній крові шляхом зменшення виходу її з печінки у воротну вену. Однак після внутрішньовенного навантаження глюкозою або тривалим введенням соматостатину замість очікуваного зниження рівня глюкози в крові спостерігається гіперглікемія, що пояснюється одночасним значним пригніченням секреції інсуліну.

В даний час доведено наступні впливи соматостатину: 1) пригнічення секреції гастрину, секретину, ТТГ, СТГ, інсуліну, глюкагону, мотиліну, глицентіну, ВІП, реніну; 2) пригнічення секреції соляної кислоти і пепсину шлунком, зменшення моторики шлунку, пригнічення секреції бікарбонатів і ферментів підшлункової залози, зниження абсорбції в кишечнику, зменшення кровотоку на всьому протязі шлунково-кишкового тракту, зниження секреції і транспорту жовчі.

У зв'язку з гальмуючим впливом соматостатину на секрецію СТГ, глюкагону та інсуліну висловлювалися припущення про можливість його використання в лікуванні цукрового діабету. Виявилось, однак, що соматостатин, пригнічуючи секрецію інсуліну, призводить до розвитку ще більш вираженої інсулінової недостатності. Великі надії покладалися на отримання аналогів соматостатину, що мають винятковий вплив на пригнічення секреції СТГ і глюкагону та інтактні відносно впливу на секрецію інсуліну. Отриманий продукт соматостатину октреотид володіє рядом переваг порівняно з соматостатином: має більш тривалий період напіврозпаду, що дозволяє застосовувати його 2-3 рази в добу; інгібує патологічну секрецію багатьох гормонів і може застосовуватися при різних патологічних станах, включаючи карциноїдний синдром, гастриному, акромегалію. Крім того, опубліковані дані про застосування октреотиду при тиротропіномі,

шлунковій кровотечі, перфорируючий виразці шлунку, глюкагономі, діареї як у дітей, так і дорослих.

Гормон росту посилює синтез і збільшує вміст соматостатину в гіпоталамусі. Знижена кількість соматостатину в гіпоталамусі гіпофізектомованих щурів відновлюється до норми під впливом екзогенного СТГ. Це вказує на існування позитивного механізму зворотного зв'язку між СТГ і соматостатином та регуляції секреції СТГ за принципом "короткий" зворотний зв'язок.

*Тироліберин.* Встановлено, що вивільнення ТТГ з передньої частки гіпофіза регулюється гіпоталамусом за допомогою тиротропін-релізінг-гормону, або тироліберину. До речі, саме тироліберин був першим з гіпофізотропних гормонів з встановленою хімічною структурою (С. Bowers і співавт., 1970), яка включає таку послідовність амінокислот -: pGlu-His-Gly-NH<sub>2</sub>; мол. м. 362, 42Д. Незабаром після встановлення структури тироліберину він був синтезований, причому біологічна активність натурального і синтетичного препарату виявилася ідентичною.

Синтез тироліберину здійснюється за допомогою пост-трансляційного відщеплення останнього від великої молекули попередника. М. Yamada і співавт. (1990) клонували і визначили структуру людської геномної ДНК і гіпоталамічної кДНК, що кодує людський препротироліберин. В той же час, Р. Wu і співавт. (1988), вивчаючи посттрансляційний процесинг попередника тироліберина, ідентифікували 3 нових пептида, похідних протироліберину. Встановлено, що ген, відповідальний за синтез препротироліберину, локалізується на 3-й хромосомі (М. Yamada і співавт., 1991).

Встановлено, що експресія гена тироліберину спостерігається як у звичайній, так і в аденоматозній тканині гіпофіза. Молекула препротироліберину людини включає 242 амінокислотних залишки, а аналогічна молекула щурячого препротироліберину - 255 амінокислотних залишків. Показано, що в синтезі тироліберину бере участь тироліберинсинтетаза, що вимагає присутності АТФ та іонів магнію. Вона була виявлена в різних ділянках мозку.



Тироксин безпосередньо впливає на активність тироліберин-синтетази, і синтез тироліберину здійснюється за принципом негативного зворотного зв'язку.

Цитоімунохімічні дослідження показали, що тироліберин широко представлений в ЦНС і шлунково-кишковому тракті. Нейрони, які виробляють тироліберин, виявляються в медіальній і перицелюлярній ділянках паравентрикулярного ядра. Другий за інтенсивністю вмісту тироліберину є ділянка супрахіазматичного преоптичного ядра, дорзомедіального ядра і базолатерального гіпоталамуса. Аксони, які містять тироліберин, виявляються в дорзомедіальному ядрі, медіальній ділянці паравентрикулярного ядра, але найбільша їх концентрація відмічається в ділянці серединного підвищення. Кількість тироліберину, локалізованого в гіпоталамусі, складає всього 30-32% від його вмісту в мозку. Інша частина тироліберину (близько 70%) припадає на позагіпоталамічні ділянки мозку (передній мозок, задня частина проміжного мозку, задній мозок, рухові нейрони спинного мозку, ядра черепних нервів, нейрогіпофіз, епіфіз).

Тироліберин, який виявляється в різних частинах ЦНС, не є продуктом секреції клітин гіпоталамуса. Крім своєї гіпофізарної функції, тироліберин в інших ділянках ЦНС виконує роль нейропередачі або нейромодулятора і надає в основному стимулюючий вплив. Це проявляється підвищенням спонтанної рухової активності, артеріального тиску, збільшенням часу судомного періоду, збільшенням рухової активності у тварин після введення їм морфію. Тироліберин потенціює збудлива дія ацетилхоліну на нейрони кори головного мозку, викликає анорексію, підвищує вивільнення норадреналіну і дофаміну з синапсом і прискорює період обміну норадреналіну. Крім того, він бере участь у терморегуляції і викликає гіпертермію при введенні його в шлуночки мозку. Показано, що тироліберин широко представлений в підшлунковій залозі і шлунково-кишковому тракті. В антральному відділі шлунка плода людини він виявляється в клітинах, які містять гастрин. Однак у дорослої

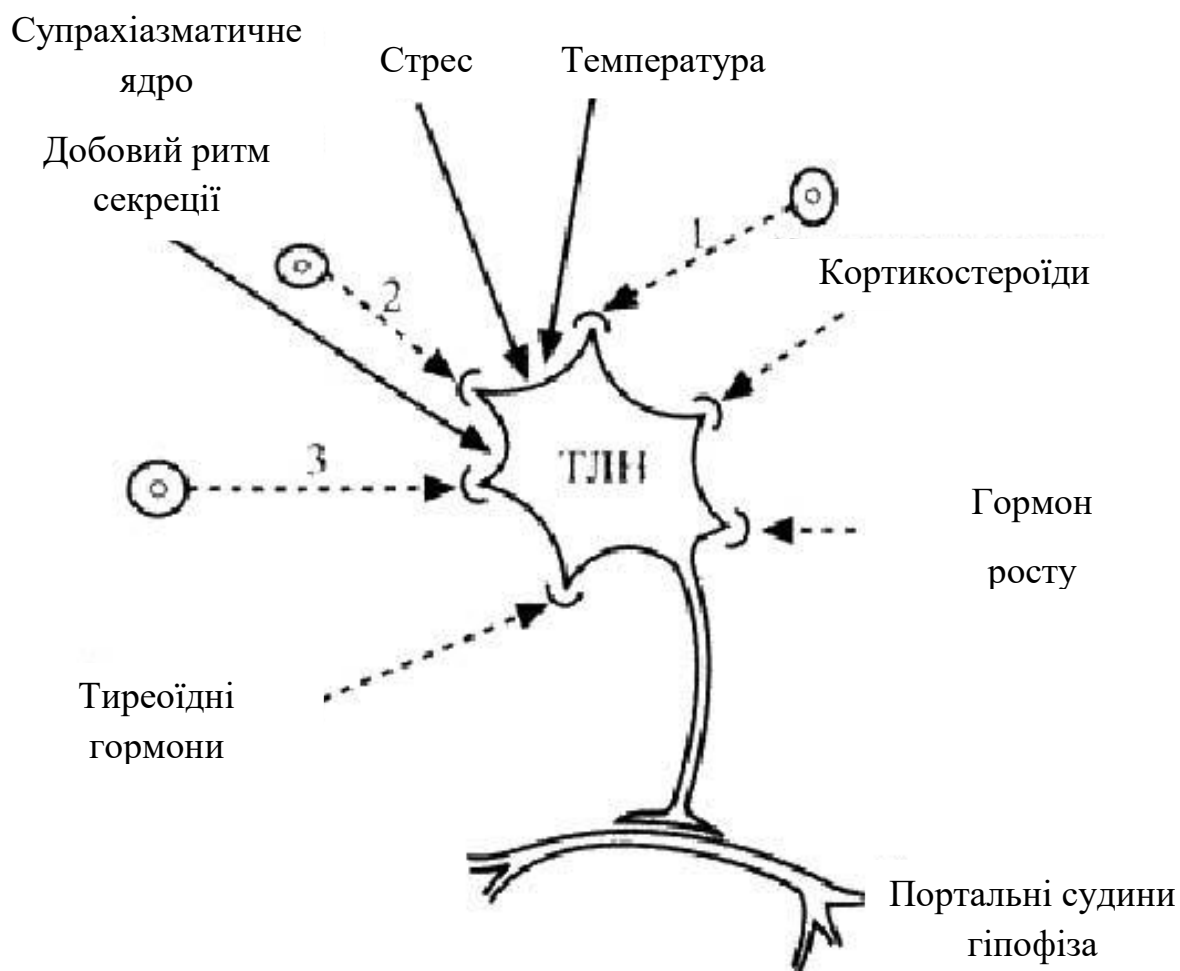
людини ця локалізація двох гормонів не підтверджується (S. Grasso і співавт., 1992).

На противагу цьому тироліберин виявляється в підшлунковій залозі як у дорослого, так і у плода. При цьому в ембріональному періоді вміст тироліберину в підшлунковій залозі значно вище. Причому в підшлунковій залозі, так само як і в шлунку, тироліберин локалізується в одній клітині, а саме в b-клітині, яка містить інсулін. У людини тироліберин знижує швидкість всмоктування глюкози і ксилози з кишечника (L.O. Dolva і співавт., 1978). Тироліберин виявляється також у сечостатевих органах (в простаті та ін.). Його наявність виявлена в сітчастій оболонці, плаценті, екстрактах різних пухлин людини. Проте переконливих даних про біологічну значущість тироліберину в цих органах поки немає. Мабуть, він надає паракринний або нейротрансмітерний вплив.

Механізм дії тироліберину включає його взаємодію зі специфічними мембранними рецепторами клітин передньої частки гіпофіза, які відповідають за секрецію ТТГ. Довгий час вважалося, що в результаті гормонально-рецепторної взаємодії відбувається активація аденілатциклази з подальшим утворенням цАМФ, а останній стимулює секрецію ТТГ.

Як показано останнім часом, підвищення цАМФ ще недостатньо для стимуляції секреції ТТГ. Дія тироліберину опосередковується, головним чином, через вторинні месенджери фосфатиділінозитолову систему і подальшим фосфорилуванням протеїнкіназ. Вивільнення ТТГ стимулюється надлишком іонів калію і вимагає обов'язкової присутності іонів кальцію.

Спостережуване після взаємодії тироліберину з рецепторами підвищення внутрішньоклітинного кальцію носить двофазний характер: швидке підвищення внутрішньоклітинного кальцію, потім тривале плато і другий пік підвищення вмісту внутрішньоклітинного вільного кальцію.



**Мал.10.** ТЛH – тироліберинсинтезуючий нейрон; 1 – альфа-адренергічний вплив норадреналіна; 2 – серотонін; 3 – ендорфіни. Сплошні стрілки – стимулюючий вплив, пунктирні – пригнічуючий вплив на секрецію тироліберину.

Перший пік підвищення кальцію пов'язаний з його вивільненням з внутрішньоклітинного депо під впливом вторинного месенджера - інозитолтрифосфату. Відкриття кальцієвих вольтажзалежних каналів і підвищення швидкості входження кальцію з позаклітинної рідини призводить до другого піку підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію (L. Peizhi і співавт., 1992). Ці та інші автори справедливо вважають, що підвищення цАМФ, спостережуване після впливу тироліберину, не є первинним і вторинним феноменом, наслідком стимулюючого впливу на утворення цАМФ вторинних месенджерів фосфатиділ-інозитолової системи. Проте в різних ділянках ЦНС тироліберин

може первинно опосередкувати свою дію через утворення цАМФ або через інозитолтрифосфат.

Кількість рецепторів до тироліберину та їх здатність до взаємодії модулюється циркулюючим рівнем тироїдних гормонів. Так, у гіпотироїдних тварин кількість рецепторів до тироліберину збільшується майже в 2 рази порівняно з контролем. Замісна терапія тироїдними гормонами призводить до зменшення підвищеної кількості рецепторів у цих тварин (Р.М. Hinkle і співавт., 1981). Крім тироїдних гормонів, на процеси взаємодії тироліберина з рецепторами великий вплив мають простагландини (ПГЕ1).

Тироліберин руйнується в мембранах органів-мішеней, плазмі або сироватці крові під впливом двох ферментів - піроглутаміл амінопептидази 1-го і 2-го типу (остання знаходиться в сироватці крові, а перша пов'язана з мембранами клітин) через трансформацію декількох сполук. Спочатку він трансформується в кислий тироліберин, а потім в дипептид - гістидинпролінамід, який піддається неферментативній циклізації з утворенням гістидилпролін дикетопиперазина (циклічний гістидил пролін).

Показано, що циклічний гістидил пролін володіє властивостями пролактоліберина і надає додатковий вплив на ЦНС через підвищення рівня цГМФ, що виявляється в пригніченні апетиту, зміні температури тіла та ін. Швидкість інактивації тироліберина в плазмі тварин збільшується на тлі попереднього введення трийодтироніну. Тироліберин накопичується в печінці, нирках і гіпофізі. Період його напіврозпаду становить близько 3-4 хв. У хворих, які страждають на тиреотоксикоз, період напіврозпаду тироліберину в крові становить 2 хв., а у хворих, страждаючих гіпотирозом, близько 6 хв. (Е. Айверсон, 1991). При зниженні функції печінки або нирок кліренс тироліберина зменшується. Незважаючи на швидку інактивацію, низькі концентрації тироліберину визначаються в периферійній крові.

Досвід клінічного застосування тироліберину показав, що його введення вже протягом перших 5 хвилин стимулює

вивільнення ТТГ в кров і подальше підвищення рівня тироїдних гормонів. Крім специфічного впливу на ТТГ, тироліберин збільшує рівень пролактину в сироватці крові, проявляючи властивості пролактоліберина.

Незважаючи на численні дослідження, остаточної думки про те, що тироліберин є фізіологічним пролактоліберином, немає. Якщо поріг чутливості до стимулюючого впливу тироліберина на секрецію ТТГ і пролактину однаковий, то акт ссання, стимуляція молочної залози, а також стрес збільшують вміст пролактину в крові, залишаючи інтактною концентрацію ТТГ. Більш того, добовий ритм секреції ТТГ і пролактину також не збігається.

На секрецію гормону росту у здорових людей тироліберин не впливає, у той час як у хворих на акромегалією під його впливом відбувається подальше підвищення рівня СТГ в сироватці крові. Ця зміна чутливості до тироліберину у хворих на акромегалією, які мають, як відомо, аденому гіпофіза, настільки специфічна, що проба з них використовується для діагностики і диференціальної діагностики цього захворювання, а також для оцінки ефективності лікування акромегалії.

Тироліберин застосовується також для оцінки резервів ТТГ і пролактину в гіпофізі та диференціальної діагностики вторинного і третинного гіпотирозу. При дифузному токсичному зобі рівень ТТГ в сироватці крові знижений і не змінюється після введення тироліберина. Крім того, тироліберин застосовується у неврологічній практиці. Є достатня кількість робіт про його позитивний вплив при аміотрофічному латеральному склерозі, дегенерації мозочка, психічній депресії. Особливий інтерес представляють роботи останніх років, в яких показано позитивний вплив тироліберина в лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у новонароджених. Патогенез цього синдрому пов'язаний з недостатнім дозріванням сурфактантної системи легенів, що спостерігаються у недоношених новонароджених. Призначення тироліберина або його поєднання з глюкокортикоїдами достовірно покращує відношення лецитин/сфінгомієлін в амніотичній рідині,

яке є індексом дозрівання легеневої тканини плода (W. Morales і співавт., 1989; R. Ballard і співавт., 1992).

*Гонадоліберин*. Відомо, що репродуктивна функція організму регулюється гіпофізом (за допомогою ФСГ, ЛГ і пролактину), а функція останнього знаходиться під контролем ЦНС, у тому числі гіпоталамуса. Руйнування гіпоталамуса при інтактному гіпофізі і повного збереження його кровопостачання призводить до атрофії гонад і повністю припиняє статевий розвиток тварин.

Раніше вважалося, що в гіпоталамусі виробляються люліберин, що вивільняє ЛГ, і фоліберин, який впливає на синтез ФСГ. Ідентифікація їх структури і амінокислотного складу (Y. Matsuo і співавт., 1971) показала, що обидва пептида мають одну і ту ж послідовність амінокислот: pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>. Мол. м. - 1182, 39.

Незважаючи на виявлення хімічної структури гонадоліберина була виділена кДНК попередника людського гонадоліберина, що складається з 92 амінокислот і має молекулярну масу близько 10000 дальтон (P. Seeburg і J. Adelman, 1984). Ген, відповідальний за синтез гонадоліберина, локалізується на 8-й хромосомі і містить 4 екзона; 2-й екзон кодує прогонадоліберин, частина 2-го екзона, 3-й екзон і частина 4-го екзона кодують так званий гонадоліберинпоєднуючий пептид, що складається з 56 амінокислот, який, за даними K. Nikolics і співавт. (1985), пригнічує секрецію пролактину і стимулює вивільнення ФСГ і ЛГ.

Деякі автори не виключають наявності двох гіпофізотропних гормонів, що регулюють синтез і вивільнення ФСГ та ЛГ. J. Marshall і R. Kelch (1986) показали, що різний вплив гонадоліберина на секрецію гонадотропінів пов'язано з пульсуючою секрецією гонадоліберина. Швидкочастотна секреція гонадоліберина знижує секрецію обох гонадотропінів; повільно-частотна пульсація секрецію гонадоліберина підвищує, а інфузія гонадоліберина з постійною швидкістю пригнічує секрецію як ФСГ, так і ЛГ.

В даний час ні у кого не викликає сумніву, що гіпоталамічна регуляція ФСГ і ЛГ здійснюється одним гормоном – гонадоліберином, який у високій концентрації виявляється в ділянці серединного підвищення і *organum vasculosum*. Нейрони, які містять гонадоліберин, виявляються в широкій ділянці гіпоталамуса від перехрестя зорових нервів до супраоптичного ядра, але найбільша їх кількість локалізується в медіобазальному гіпоталамусі. Їх аксони проєктуються в ділянку серединного підвищення, де, як вже було сказано, концентрація гонадотропіну дуже висока. В ділянці вентромедіального і дугоподібного ядер концентрація гонадоліберина нижче.

У людини найбільша кількість нейронів, що містять гонадоліберин, локалізується в ділянці медіобазального гіпоталамуса між третім шлуночком і серединним підвищенням (J. L. King і співавт., 1985). В ембріональному періоді нейрони, які продукують гонадоліберин, перебувають разом з нейронами нюхового нерва, які локалізуються в ділянці, з якої в подальшому утворюється верхня щелепа. Вони потім мігрують через носову перегородку, досягаючи переднього мозку, де і локалізуються в подальшому разом з нервовими нейронами. Порушення в ембріональному періоді цієї міграції нейронів призводить до розвитку синдрому Каллмана, для якого характерний гіпогонадізм в поєднанні з аносмією.

Нейрони, які містять гонадоліберин, локалізуються і в інших ділянках ЦНС, що відповідальні за емоційну і статеву поведінку. У регуляції секреції гонадоліберина беруть участь статеві гормони і моноаміни. Так, опіоїдні пептиди і g-аміномасляна кислота пригнічують, а серотонін, адреналін, норадреналін, нейропептид Y, ангіотензин II і ацетилхолін стимулюють вивільнення гонадоліберина. Гонадоліберин, який секретується нейронами транспортується аксонами цих клітин до синапсів серединного підвищення зі швидкістю 1-3 мм/год. Гіпоталамус містить близько 20-85 нг гонадоліберина, який вивільняється пульсуючим способом.

Вважають, що в регуляції пульсуючої секреції гонадоліберина беруть участь центральні висхідні адренергічні волокна. У регулювання пульсуючої активності залучені також  $\beta$ -ендорфін, метенкефалін і динорфін, а також речовина P, нейропептид Y і ВІП. З кожним пульсом гіпоталамуса вивільняється в середньому 65-90 пг гонадоліберину. З гіпоталамусу гонадоліберин порталною системою гіпофіза транспортується в гіпофіз, де зв'язується плазматичними мембранами клітин передньої частки. Рецептор гонадоліберина складається з 327 амінокислот і відноситься до рецепторів, які мають 7 трансмембранних фрагментів.

Гонадоліберин після взаємодії з відповідним рецептором підлягає інтерналізації, транслокації до лізосом, де він піддається під впливом лізосомальних ферментів деградації. Трансдукція гормонального сигналу після його взаємодії з рецепторами здійснюється вторинними месенджерами (інозитолтрифосфат і діацилгліцерин), похідними поліфосфоінозитидної системи, які стимулюють фосфорилування білків і мобілізацію кальцію, викликаючи підвищення внутрішньоклітинного вмісту кальцію, що призводить до вивільнення ЛГ. В гіпофізарних клітинах S. Izumi і співавт. (1990) ідентифікували 2 типа вольтажзалежних кальцієвих каналів (Т-тип - піддається швидкої активації та інактивації, і Л-тип - повільні дигідропіридинчутливі канали, підлягають впливу вторинних месенджерів).

Активація протеїнкінази відбувається за участю діацилгліцерина і цитозольного вільного кальцію. Вище зазначалося, що гонадоліберин виробляється пульсуючим чином (сплески активності тривають протягом 8-16 хв. і повторюються в інтервалах через 37-56 хв.) і між кількістю вивільненого гонадоліберину і кількістю рецепторів до нього є зворотні взаємини. Зміна кількості рецепторів до гонадоліберину є важливим чинником регулювання секреції гонадотропінів. Так, естрогени і андрогени зменшують кількість рецепторів до гонадоліберину. Рецептори до гонадоліберину крім клітин передньої частки гіпофіза виявлені також у яєчниках, де, мабуть, гонадоліберин надає паракринний вплив.



При введенні гонадоліберину відмічається його швидке накопичення в печінці, нирках і гіпофізі. Період напіврозпаду гонадоліберину в плазмі становить 5-7 хвилин. В процесі деградації гонадоліберину беруть участь 3 ферментативних системи (пептидази, ендопептидази).

*Пролактостатин.* Відомо, що ЦНС ссавців бере участь в регуляції секреції пролактину, яка схильна до різних впливів (акт ссання, емоційний стрес та ін.). В протилежність дії на інші гормони передньої частки гіпофіза відносно секреції пролактину гіпоталамус надає тонічний гальмівний вплив. Перерізання ніжки гіпофіза, тобто перерва зв'язку між гіпоталамусом і аденогіпофізом, призводить до підвищення вивільнення пролактину.

У 1974-1977 рр. в лабораторії, під керівництвом А. Шеллі, з гіпоталамуса свині були отримані високоочищені фракції пролактостатина, які, проте, містили до 15% норадреналіну і 2% дофаміну. Ці дані дозволили припустити, що здатність названих препаратів пригнічувати вивільнення пролактину в певній мірі обумовлена присутністю норадреналіну, оскільки катехоламіни, як ізольовані з гіпоталамічної тканини, так і синтетичні, теж пригнічують вивільнення пролактину. Далі з високоочищених гіпоталамічних екстрактів була ізольована g-аміномасляна кислота, яка, як і пролактостатин, гнітила вивільнення пролактину.

Таким чином, катехоламіни, дофамін і g-аміномасляна кислота, які постійно виявляються в гіпоталамічних високоочищених фракціях пролактостатина, виявилися здатні надавати таку ж дію, як і сам пролактостатин. Численні дослідження, що проведені в останні роки, дозволили засумніватися в існуванні пролактостатина. Ряд дослідників вважають, що гіпоталамічний фактор, що пригнічує секрецію пролактину, є не що інше, як дофамін. В той же час не повністю виключена можливість, що дофамін все-таки стимулює секрецію і вивільнення реально існуючого пролактостатина.

Введення дофаміну в порожнину 3-го шлуночка викликає підвищення рівня пролактостатичної активності плазми крові,

взятої з портальної системи гіпофіза, при одночасному зменшенні концентрації пролактину в периферійному руслі. Речовини, що стимулюють специфічні дофамінові рецептори, тобто агоністи дофаміну (бромокриптин та інші), також пригнічують вивільнення пролактину.

Дофамін синтезується тубероінфундибулярними нейронами, розташованими в ділянці дугоподібного і перивентрикулярного ядер медіобазальної ділянки гіпоталамуса. Аксони цих нейронів закінчуються на судинах портальної системи гіпофіза в ділянці серединного підвищення. Дофамін, що секретується нейронами надходить з кровообігом до клітин передньої частки гіпофіза і активує механізм, який пригнічує вивільнення пролактину. Концентрація дофаміну в портальній системі гіпофіза достатня для пригнічення вивільнення пролактину.

Після призначення 1-ДОФА, яка в мозку і в периферійних тканинах конвертується в дофамін, призводить до швидкого зниження рівня пролактину в крові як у здорових осіб, так і у хворих з різними формами гіперпролактинемії. Дофамін надає свою інгібуючу дію на лактотропи за допомогою специфічних рецепторів. Він пригнічує не тільки вивільнення, але й біосинтез пролактину. Ця інгібуюча дія опосередковується через зниження утворення цАМФ, синтезу фосфоінозитола, арахідонової кислоти та обміну фосфоліпідів. Крім цАМФ, вторинні месенджери поліфосфоінозидної системи беруть участь у механізмі дії дофаміну. Дофамін пригнічує також поділ клітин і синтез ДНК, що супроводжується зникненням секреторних гранул в пролактотропах і стимулюванням процесів кринофагії.

Таким чином, в даний час вважають, що роль пролактостатина в організмі виконує дофамін. Це підтверджує і клінічна практика, що показала успішне застосування для лікування гіперпролактинемії агоністами дофаміну (парлодел, лізурид та ін.).

*Пролактоліберин* (тироліберин). З екстрактів гіпоталамуса різних тварин (щури, птиці та ін.) ізольовані фракції, що мають здатність вивільняти пролактин. Дослідження, що проведені після

отримання тироліберину, показали, що він також має здатність стимулювати вивільнення пролактину.

У зв'язку з цим висловлювалися припущення, що тироліберин і пролактоліберин є однією і тією же речовиною. Проте в результаті вивчення добової секреції пролактину і ТТГ було встановлено, що ритм секреції цих двох гормонів різний і піки підвищення їх рівня в крові не збігаються. Крім того, акт ссання, який стимулює вивільнення пролактину до дуже високих цифр, не супроводжується одночасним підвищенням рівня ТТГ в сироватці крові. З іншого боку, при первинному гіпотиреозі, при якому рівень тироліберину і ТТГ підвищений, часто спостерігається або збільшення вмісту пролактину в сироватці крові, або його підвищена відповідь на стимуляцію при нормальній вихідній концентрації.

Можна вважати, що в цих випадках зниження рівня тироїдних гормонів в крові призводить до збільшення чутливості пролактотропів до тироліберину. Поряд з цим існує припущення, що гіпотироз супроводжується недостатньою секрецією пролактостатину, чим і пояснюється розвиток гіперпролактинемії.

Серотонінергічний механізм відіграє велику роль у процесах вивільнення пролактину. Введення серотоніну або мелатоніну в 3-й шлуночок мозку призводить до гіперпролактинемії, у той час як пригнічення синтезу серотоніну парахлорфеніланіном блокує вивільнення пролактину у відповідь на фізіологічну сексуальну стимуляцію.

Секрецію пролактостатина пов'язують з латеральними туберальними ядрами, а пролактоліберина - з передньою гіпоталамічною ділянкою і ділянкою серединного таламуса.

Дослідженнями, проведеними в останні роки (N. Ven-Jonathan, 1990; B. Arey і M. Freeman, 1990) показано, що в гіпоталамусі є ще ряд речовин, які володіють активністю пролактоліберину: ВІІ, окситоцин і вазопресин, пептид-гістидин-ізолейцин-27 або РНІ-27. Показано, що ВІІ стимулює безпосередньо секрецію пролактину гіпофізом при додаванні його в інкубаційне середовище або *in vivo*.

Концентрація ВІП в порталній системі гіпофіза достатня для стимуляції вивільнення пролактину. Серотонін впливає на секрецію пролактину через стимуляцію вивільнення ВІП. Крім ВІП, кандидатом пролактоліберину є пептид-гістидин-ізолейцин, який має структурну гомологію з ВІП і локалізується з кортиколіберином в нейронах паравентрикулярного ядра.

Дія гіпоталамічних і гіпофізотропних гормонів, крім зміни активності аденілатциклази, пояснюється зміною електричного потенціалу клітинної мембрани. Деполяризація її проводить до вивільнення гормону, тоді як гіперполяризація - до пригнічення цього процесу. Слід зазначити, що пролактотропи відрізняються від інших клітин передньої частки гіпофіза тим, що деполяризація клітинної мембрани, а отже, вивільнення пролактину відбувається спонтанно, в той час як стан гіперполяризації, а відповідно, і пригнічення вивільнення гормону підтримується пролактостатином.

Вважається, що рилізінг-гормони, взаємодіючи з рецепторами, розташованими на клітинній мембрані, підвищують проникність клітинної мембрани для кальцію і збільшують кількість внутрішньоклітинного кальцію, призводять до вивільнення гормону з гранул. Пролактостатин свою гнітючу дію на вивільнення пролактину також здійснює шляхом зміни проникності мембран для кальцію. Крім того, вивільнення пролактину опосередковується активацією цАМФ, месенджера поліфосфоїнозидної системи і пригнічується підвищенням внутрішньоклітинного рівня ПГЕ1.

Відомо, що пролактин не має органу-мішені і поки не доведена його регуляція секреції за принципом "довгого" ланцюга зворотного зв'язку. Однак отримані численні дані, що "короткий" негативний зворотній зв'язок в регуляції секреції пролактину функціонує і регулюючим фактором є рівень пролактину, що виробляється. Регулювання здійснюється через активацію дофамінергічних нервових закінчень серединного підвищення, підвищення концентрації дофаміну і пролактостатина.

*Меланостатин і меланоліберин.* Протягом багатьох років проводяться дослідження механізмів гіпоталамічної регуляції секреції меланоцитостимулюючого гормону. В лабораторії під керівництвом А. Schally (1966-1974), шляхом ферментативного руйнування окситоцину було отримано декілька пептидів, з яких пептид Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> мав найбільшу меланостатичну активність (меланостатин-1). З гіпоталамуса великої рогатої худоби був виділений інший пептид - Pro-His-Arg-Phe-Gly-NH<sub>2</sub>, який також пригнічував вивільнення МСГ з гіпофіза (меланостатин-2). Крім меланостатина, з гіпоталамуса тварин був отриманий гормон, що підсилює вивільнення МСГ-меланоліберин (пентапептид з такою послідовністю амінокислотних залишків: Cys-Tyr-Ile-Gly-Asn-OH). Незначні кількості цього гормону знижували вміст МСГ в гіпофізі і підвищували його рівень в крові експериментальних тварин (щурів).

В подальшому було показано, що меланоліберинова активність середньої частки гіпофіза щурів пов'язана з  $\alpha$ - і  $\beta$ -МСГ, які кодуються геномом, відповідальним за синтез проопіомеланокортину. Секреція похідних проопіомеланокортину (ПОМК) з середньої частки гіпофіза пригнічується дофамінергічними нервовими волокнами дугоподібного ядра гіпоталамуса. Що стосується меланостатина, то його самостійне існування піддається сумніву. Враховуючи, що він був виділений з молекули окситоцину, вважають, що саме цьому пептиду повинні належати біологічні ефекти, отримані в попередніх дослідженнях. Окситоцин широко представлений в різних ділянках ЦНС, де він виконує роль нейромодулятора і нейромедіатора. Вважають, що МСГ є найбільш важливим гормоном для функції позагіпоталамічних відділів ЦНС порівняно з гормонами передньої частки гіпофіза. У людини у зв'язку з відсутністю середньої частки гіпофіза самостійно не виробляється ні  $\alpha$ -, ні  $\beta$ -МСГ, тому немає ніяких передумов і для наявності меланостатина і меланоліберина в гіпоталамусі. Однак клінічне випробування меланостатина-1 показало його значний

нейрофізіологічний вплив на поведінку, що дозволило застосувати цей пептид для лікування паркінсонізму і психічної депресії.

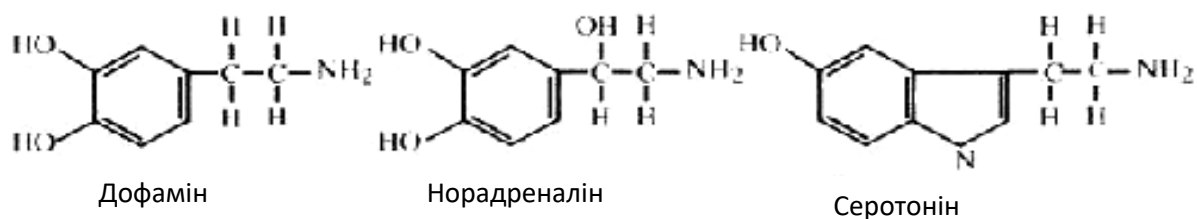
Інші гіпофізотропні гормони. Дослідженнями останніх років показано, що в регуляції секреції гормонів гіпофіза бере участь велика група гормонів, що відносяться по своїй хімічній структурі до різних сполук. До них відносяться: речовина Р, гастрин-вивільняючий пептид, ВІП, пептид YY, секретин, пептид-гістидин-метіонін-27, ПП, нейропептид Y, нейротензин, мотилін, катакальцин, галанін, кальцитонін, ангіотензин-1 і 2,  $\alpha$ -передсердний натрийуретичний пептид, натрийуретичний пептид-32 мозку та ін.

Нові дані отримані про d-сонвикликаючий пептид, який був ізольований в 1977 р. з спинномозкової рідини кролика при електростимуляції таламуса. Цей гормон з послідовністю амінокислот Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu залучений крім сну в такі функції організму, як толерантність до стресу, психомоторна діяльність, припинення прийому алкоголю і наркотиків, регулювання температури тіла. Як показали дослідження Т. Friedman і співавт. (1994), він пригнічує базальну і стимульовану кортиколіберином секрецію АКТГ. Дельта-сонвикликаючий пептид бере участь в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи та його добового ритму і був подібний АКТГ та кортизолу. Крім того, добовий ритм гормону тісно пов'язаний з температурою тіла, що дозволило припустити, що d-сонвикликаючий пептид бере участь в регуляції сну, температури тіла і впливає на функціональну активність аденогіпофіза, зокрема, модуляції і секреції АКТГ.

### **Гіпоталамачні нейротрансмітери**

Центральні біоамінергічні нейротрансмітери і нейромодулятори беруть участь в регуляції психічної діяльності, поведінки, а також функціональної активності гіпофіза. Ці речовини синтезуються в нейронах, які локалізовані в гіпоталамічній і

позагіпоталамічних ділянках ЦНС. Аксони нейронів контактують з капілярами портальної системи гіпофіза в основному в ділянці серединного підвищення і з током крові досягають клітин аденогіпофіза. Найбільш важливими гіпоталамічними нейротрансмітерами є дофамін, норадреналін, серотонін, ацетилхолін, g-аміномасляна кислота. Хімічна структура перерахованих з'єднань представлена на мал. 11.



**Мал. 11. Хімічна структура моноамінів.**

Синтез і метаболізм нейротрансмітерів включає наступні етапи:

- 1) поглинання нейроном специфічних амінокислот – попередників нейротрансмітерів (триптофан, тирозин, холін, гістидин, глютамін);
- 2) синтез моноамінів з участю специфічних ферментів;
- 3) зберігання синтезованого моноаміна в специфічних гранулах, де він захищений від руйнування;
- 4) вивільнення моноаміну з гранул у відповідь на різні стимули, що викликають деполяризацію нервової мембрани;
- 5) транспорт моноамінів до тканин-мішенів (портальна система гіпофіза або міжклітинна рідина);
- 6) зв'язування вивільнених нейротрансмітерів рецепторами постсинаптичного нейрона або рецептором пептидергічного нейрона, що секретує один з гіпоталамічних гормонів;
- 7) метаболізм вільного нейромедіатора або зворотне його поглинання і транспорт в гранули, де він зберігається.

Нейротрансмітери в тканинах мозку присутні в концентраціях від нанограмів до мікрограмів на 1 г. Ацетилхолін як нейротрансмітер виявляється в 5-10% синапсів ЦНС. В 25-35% синапсів виявляються нейротрансмітери - похідні глутаміна (g-аміномасляна кислота, аспартат, глутамат). Катехоламіни, серотонін і гістамін виявляються в 1-2% синапсів. Нейропептиди синтезуються також в рибосомальному апараті клітини у вигляді прогормона. Нейропептид, або нейротрансмітери, як зазначено вище, накопичуються в нервовому закінченні та його вивільнення, відновлення запасу в нервовому синапсі здійснюється процесом зворотного його поглинання і надходженням знову синтезованого нейропептида. Вивільнення їх з нервового закінчення відбувається, як правило, пульсуючим, а не тонічним способом.

Дофамінергічні нейрони локалізуються від аркуатного і перивентрикулярного ядер до серединного підвищення гіпоталамуса. Ця група нейронів називається дофамінергічною туберогіпофізарною системою. Інша дофамінергічна система, яка включає ділянку чорної речовини та інші структури переднього мозку, бере участь у здійсненні екстрапірамідного контролю. Розвиток хвороби Паркінсона пов'язують з її поразкою. Третя дофамінергічна система локалізується в примезових ділянках гіпоталамуса. Дві останні дофамінергічні системи незалежні від першої. Дофамін має безпосередній вплив на клітини аденогіпофіза, виділяючись в портальну систему гіпофіза, або змінює його функцію через секрецію гіпофізотропних гормонів, або здійснює свій вплив відразу на обох рівнях (гіпофіз і гіпоталамус).

Норадренергічні нейрони розташовуються головним чином в ділянці дна 4-го шлуночка (*locus coeruleus*), звідки норадренергічні волокна або піднімаються в гіпоталамус, середній і передній мозок, або опускаються в спинний мозок. У гіпоталамічній ділянці норадренергічні волокна контактують з клітинами туберогіпофізарної системи або нейрогіпофізарними нейронами і структурами серединного підвищення.



Серотонінергічні нейрони локалізуються в довгастому мозку в ядрах серединного шва, а також гіпоталамуса (в ділянці серединного підвищення).

Показано, що катехоламіни (дофамін, адреналін і нор-адреналін), індоламіни (серотонін, гістамін) представлені в стовбурі мозку і в низхідних вентральних і дорзальних шляхах, що іннервують лімбічні і гіпоталамічні структури, включаючи внутрішні і зовнішні шари серединного підвищення. Нейрони, які містять ацетилхолін, виявляються в супраоптичному ядрі і латеральній преоптичній ділянці, а холінергічні - в тубероінфундибулярній ділянці. Що стосується нейронів, які продукують g-аміномасляну кислоту, то вони локалізуються в медіобазальній, медіальній і задній ділянках гіпоталамуса. Аксони всіх нейронів можуть взаємодіяти між собою і, закінчуючись нервовими терміналами на капілярах портальної системи в ділянці серединного підвищення, дозволяють нейротрансмітерам вивільнятися в кров і досягати клітин передньої частки гіпофіза, беручи участь в регуляції аденогіпофізарних гормонів.

### **Епіфіз та його роль при стресі**

Як показують дослідження В.Н Анісімова і Н.А Виноградової (2010), шишкоподібна залоза, або епіфіз, пінеальна залоза чи верхній мозковий придаток – це невелике овальне залозисте утворення, яке відноситься до проміжного мозку і розміщується в неглибокій борозні між верхніми горбиками середнього мозку і над таламусом (рис. 12). У щурів епіфіз розміщується між півкулями мозку, безпосередньо під місцем злиття поперечного і поздовжнього венозних синусів, що утрудняє хірургічний доступ і виконання епіфізектомії. Вага епіфіза у щурів коливається від 0,9 до 1,6 мг.

Маса шишкоподібної залози у дорослої людини до 0,2 г, довжина - 8-15 мм, ширина до 10 мм, а товщина – 4-6 мм. Величина і маса залози змінюються з віком. Ззовні пінеальна залоза покрита

тонкою сполучнотканинною капсулою, від якої відходять перегородки до середини залози, які утворюють її строму і поділяють паренхіму на часточки.

Артерії шишкоподібної залози відходять від судинного сплетення III шлуночка мозку. Особливістю судин епіфіза є відсутність тісних контактів між ендотеліальними клітинами, в силу чого гемато-енцефалічний бар'єр в цьому органі виявляється неспроможним.

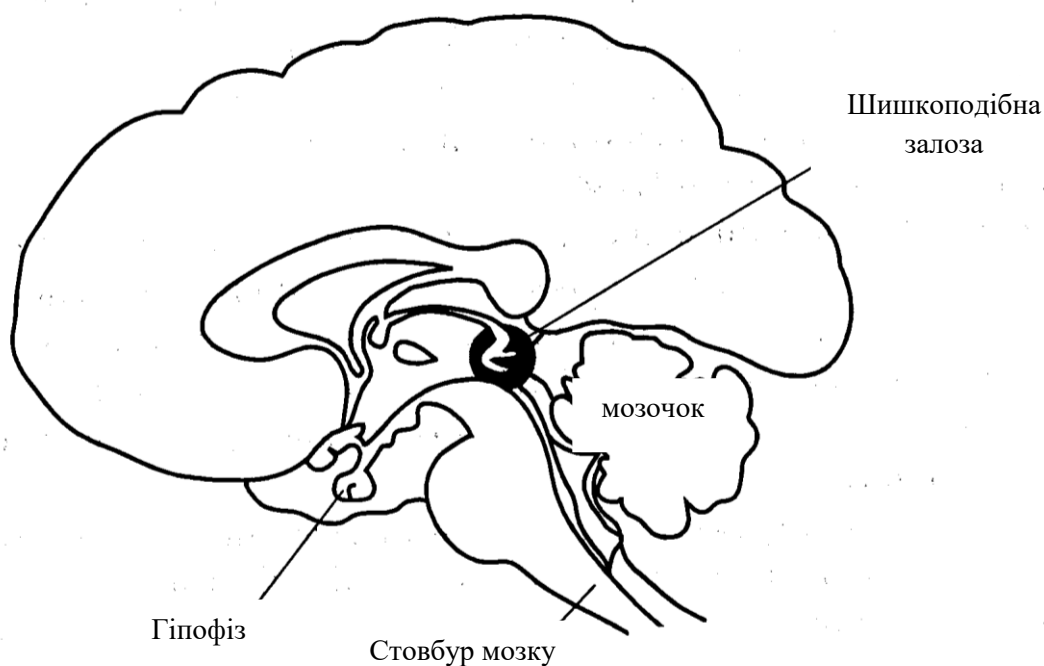
Як свідчать дані авторів, пінеальна залоза тісно кооперована зі всіма диенцефальними елементами, реалізуючи свої гуморальні зв'язки не тільки через кров, але й також через цереброспінальну рідину. Система шлуночків мозку дозволяє гуморальним сигналам епіфіза досягати ядер гіпоталамуса, забезпечуючи тим самим експресію ефектів пінеальної залози як органу тонкої ендокринної регуляції.

Разом з субкомісуральним органом, епіфіз формує «нейрозалозистий секреторний комплекс», що виділяє безліч біологічно активних сполук безпосередньо в кров і спинномозкову рідину (А.А.Нових, 2002). Саме цій залозі В.П'єрпаолі (1997), В.І.Анісімов (1997), R. Cutler (1991), D. Harman (1994), G.M.Martin et al. (1996) надають велике значення в механізмах розвитку серцево-судинних захворювань, неоплазій, імунодепресій, імунодефіцитів, дисфункцій мозку, в тому числі, викликаними старінням.

За даними Н.Теубнер (2002) епіфіз є однією з ланок, що поєднує процеси адаптогенезу та імуногенезу. Експериментальні і клінічні спостереження свідчать про тісний зв'язок епіфіза з адено- і нейрогіпофізом, щитоподібною, адреналовими та статевими залозами і тимусом, Є відомості про функціональний зв'язок епіфіза і гіпоталамуса, про вплив даної залози на адаптивні реакції організму, у тому числі при стресі (R.Kristic, 1965; В.В.Задорожний, 1964; J.Axelrod, 1969; Б.В.Алешин, 1981; Р.І.Коваленко, 1993).

На думку Е.Б.Арушаняна (1993), деякі гормони епіфіза беруть участь у запуску стресових реакцій і визначають послідовність

порушень в організмі тварин в різні стадії розвитку стресу. У той же час, динаміка змін структури епіфіза при стресі вивчена недостатньо. У цьому плані інтерес представляють відомості про морфофункціональні зміни залози при поствакційних стресах. На важливу роль цієї залози в розвитку тварин і людини в різні вікові періоди вказують А.М.Хелімський (1956), Татшівілі І.Я. (1955), S.Milku і G.Vregoi (1958).



**Мал. 12.** Схема розташування епіфіза (поздовжній вертикальний розріз головного мозку людини) (рис. Анісімова В.Н і Виноградової Н.А.).

У 1980 році була сформульована концепція Ф.З. Меєрсона про стрес-лімітуючі механізми, що забезпечують захист центральної нервової системи і периферійних органів від стресорних факторів (Меєрсон Ф.З., Пшеннікова М.Г., 1988; Меєрсон Ф.З., 1991). Як зазначено у роботі Є.Б. Арушаняна (1997), до органів, які здійснюють реалізацію відповіді на стресорний вплив, відноситься також епіфіз.

Доказом важливої ролі епіфіза в організації стресорних реакцій служать відомості про зміни його функції при емоційних стресорних навантаженнях (Арушанян Є.Б., 1996). Реакція епіфіза

на стрес залежить від ряду факторів. Слід враховувати частоту (Yocca F.D., Friedman E., 1984; Vollrath L., Welker H.A., 1988), силу (Lynch H.J., Deng M.H., 1986) і час пред'явлення стресорного фактора (Wu W. et al., 1987; Barriga et al., 2002). Виявлено паралелізм між активністю епіфіза і фазними змінами реакції на стресорний вплив (Арушанян Є.Б., 2004).

Відомо, що основною біологічно активною речовиною, що продукується в епіфізі, є мелатонін. Утворення мелатоніну підпорядковано чіткій добовій періодичності і залежить від зовнішньої освітленості. Інтенсивність синтезу мелатоніну найбільш висока в темний час, тоді як на світлі його продукція мінімальна (Arendt J., 1994; Ceinos R.M. et al., 2005). Регуляція синтезу мелатоніну здійснюється на рівні позавузлових симпатичних нервів, які іннервують епіфіз.

Норадреналін, який виділяється в нічний час надає стимулюючий ефект на епіфізарні адренорецептори, що призводить до посилення секреції мелатоніну (Yu H.S., Reiter R.J., 1993).

Розглядаючи властивості мелатоніну, в першу чергу слід підкреслити, що у ссавців епіфіз надає модулюючий вплив на циркадну організацію фізіологічних функцій і забезпечує синхронізацію біологічних ритмів організму з ритмами навколишнього середовища (Arendt J., 1998). При цьому, мелатонін відіграє роль універсального регулятора біологічних ритмів.

В даний час накопичено великий фактичний матеріал, що свідчить про наявність у мелатоніну антиоксидантних властивостей.

Мелатонін може надавати пряму антиоксидантну дію і забезпечувати видалення вільних радикалів з організму (Reiter R.J. et al., 2001; Tan D.X. et al., 2002; Allegra M. et al, 2003). Непрямий ефект мелатоніну пов'язаний з підвищенням активності різних антиоксидантних ферментів (Reiter R.J. et al., 2000; Rodriguez et al, 2004; Arendt J., 2004).

Є переконливі докази імуномодулюючих властивостей мелатоніну (Maestroni G.J., 2001; Guerrero J.M., Reiter R.J., 2002;

Esquifino et al., 2004). Імуностимулюючий ефект мелатоніну, в першу чергу, пов'язаний з його впливом на Т-клітини, а також посиленням утворення гранулоцитів і макрофагів (Maestroni G.J., Conti A., 1996). Мелатонін збільшує експресію генів трансформуючого фактору росту- $\alpha$  і стимулюючого фактору макрофагів в клітинах перитонеального ексудата (Liu F. et al., 2001). Активація імунної системи мелатоніном опосередкована посиленою продукцією протизапальних цитокінів та придушенням апоптозу імунних клітин (Srinivasan V. et al, 2005).

Мелатонін володіє вираженою антивірусною (Ben-Nathan D. et al., 1995; Wang H.X., Ng T.B., 2002) і протипухлинною активністю (Oxenkrug G., 2005; Cos S. et al, 2006). Описаний захисний ефект мелатоніну при ішемії/реперфузії (Тертерова О.В., 2005; Baydas G. et al., 2003; Cheung R.T.F., 2003) і в умовах іонізуючої радіації (Taysi S. Et.al., 2004).

Багато ефектів мелатоніну, зокрема синхронізуюча активність опосередковані через його дію на супрахіазматичні ядра гіпоталамуса (Witt-Enderby P.A., Dubocovich M.L., 1996; Arendt J., 2005). Це пов'язано з високою щільністю рецепторів мелатоніну в супрахіазматичних ядрах. Специфічні місця зв'язування мелатоніну ідентифіковані також в латеральному гіпоталамусі (Miguez J.M. et al., 1996, Drew J.E. et al., 2001), pars tuberalis гіпофіза (Barrett P. et al., 2003, Johnston J.D. et al., 2005), гіпокампі (Stewart L.S., Leung L.S., 2005) та інших структурах головного мозку. Таке широке поширення рецепторів мелатоніну в головному мозку доводить його важливу роль у реалізації функціональної активності центральної нервової системи.

На думку Е.Б. Арушаняна (2004), S.M. Armstrong (1989), J. Arendt (2005) та інших авторів, мелатонін відноситься до природних антистресових речовин. Проте багато питань, що пов'язані з цією проблемою, залишаються невирішеними. Практично не вивчені особливості дії мелатоніну у щурів при стресорних навантаженнях різної інтенсивності. Невідома роль мелатоніну в реалізації стресорної відповіді у тварин з різними

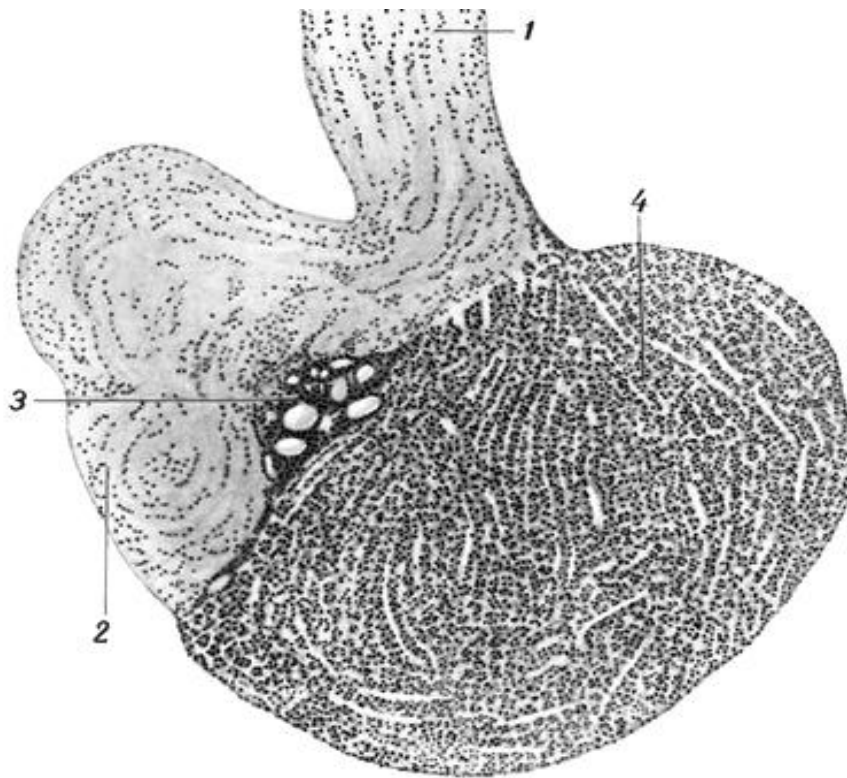
поведінковими характеристиками, які розглядаються як прогностичний критерій стійкості до емоційного стресу (Коплик Є.В., 2002). Центральні та периферійні механізми антистресорної дії мелатонину у щурів також не досліджені.

### **Гіпофіз та його роль при стресі**

Нижній мозковий придаток або гіпофіз пов'язаний з гіпоталамусом ніжкою і знаходиться в фіброзній капсулі в турецькому сідлі - поглибленні клиноподібної кістки черепа. Його вага у людини не перевищує 900 мг, проте цей мікроорган виконує складні регуляторні функції, щодо обміну речовин і розмноження. Він складається з ембріологічно різнорідних частин - аденогіпофіза, що розвивається з кишені Ратке – вип'ячування покрівлі глоткової ектодерми, і нейрогіпофіза, що опускається в ембріогенезі вниз і назустріч, у вигляді вп'ячування дна діенцефальної нейроектодерми третього мозкового шлуночка. Гіпофіз об'єднаний спільною судинною системою і капсулою та відокремлений зверху від основи мозку виростом твердої мозкової оболонки - діафрагмою турецького сідла.

Аденогіпофіз становить до 75% маси органу і включає передню частку, з її дистальною і туберальною частками. Остання лежить вище діафрагми турецького сідла. У плода та у дітей до 5 років, а також при вагітності, може бути виділена проміжна частка з порожниною (гіпофізарною щілиною) (мал. 13). В інших випадках проміжна частка у людини зливається з передньої воєдино і представлена рудиментарними фолікулами і кистами Ратке, що містять колоїдному-слизовий секрет. Нейрогіпофіз включає задню частку, яка локалізована на межі з гіпоталамусом.

Важливу роль при стресі відіграють гіпоталамічні нонапептиди, які виділяються в нейрогіпофіз.



**Мал. 13. Серединний розріз гіпофіза людини:** 1-лійкоподібний відросток; 2- задня частка; 3-проміжна частка; 4-передня частка.

Супраоптичне (СОЯ) і паравентрикулярне (ПВЯ) ядра, які виробляють нонапептиди, пов'язані з нейрогіпофізом нервовими трактами, що сформовані аксонами крупноклітинних нейросекреторних елементів. Високомолекулярний попередник нонапептидів транспортується по них і піддається альтернативному протеолізу. Аксони СОЯ, в основному, розщеплюють попередник з утворенням нонапептида вазопресину, вазопресин-асоційованого нейрофізіна з молекулярною масою 10 кД і гликопротеїда, який містить 39 амінокислот. Аксони ПВЯ процесують попередник інакше - в окситоцин (який відрізняється від вазопресину третім і восьмим амінокислотними залишками), меланостатин і окситоцин-асоційований нейрофізін (12 кД). Ці процеси відбуваються в серединному підвищенні нейрогіпофіза, а у власне задній частці і нонапептиди, і нейрофізіни зберігаються в аксонах нейрогіпофіза і секретуються в кров через аксовазальні синапси. Загальним

стимулятором секреції обох нонапептидів є біль, а загальним інгібітором - етиловий спирт. Нонапептиди секретуються в системний кровотік при стресі.

Ряд стресорів, зокрема, дегідратація, гіповолемія, гіперосмолярність, нудота, блювота, куріння дуже сильно стимулюють вазопресиногенез, майже не відображаючись на продукції окситоцину. Система продукції вазопресину має феноменальний резерв потужності і в екстремальних ситуаціях, наприклад, при шоці, здатна наростити його концентрацію в крові у 1000 разів. Підвищення рівня вазопресину від 2 пг/мл до 500 пг/мл при стресах - звичайна справа. Ангіотензин II стимулює, а кортикостероїди - гальмують продукцію вазопресину.

Розтягування матки і піхви, естрогени, механічні дії на соски стимулюють секрецію окситоцину, майже не зачіпаючи вазопресинутворення.

Вазопресин при стресі, крім КРФ-подібної дії, приймає і пряму участь в адаптивній перебудові обміну речовин та органних функцій. Основні аспекти його прямої участі в стресорній адаптації наступні:

- як єдиний гормон, що здатний стимулювати ниркову реабсорбцію води без затримки натрію, він забезпечує максимальну економію водних і волемічних ресурсів організму в стресогеній ситуації. Еволюційно це виправдовується тим, що багато тривожних ситуацій закінчується кровотечею. Вазопресиновий компонент стресу особливо важливий при травмах, крововтраті і дегідратації. Вазопресин сприяє створенню натрієвого градієнта петлею Генлі, що важливо для підтримки концентруючої здатності нефронів. Він активізує фільтрацію, але не надає натрійуретичної дії. Окситоцин має в нирках слабкий вазопресиноподібний ефект, а крім того - стимулює кровообіг і фільтрацію в кортикальних нефронах;

- вазопресин є потужним вазоконстриктором для судин шкіри і м'язів. Передбачається його участь у перерозподілі кровотоку при стресі і в забезпеченні робочої гіперемії функціонуючих м'язів, а



також в централізації кровообігу при доданому шоці. Очевидна роль вазопресину в патогенезі гіпертензії, в тому числі, стресорної. Цікаво, що великі дози цього гормону здатні звужувати і коронарні судини, що навіть послужило для створення моделі коронарної недостатності на собаках. Не виключено, що саме вазопресиновий компонент стресу має найбільш тісний зв'язок з дією стресу, як фактору ризику серцево-судинної патології. Вазопресинові рецептори в каротидних синусах роблять барорецептори більш чутливими до коливань системного артеріального тиску, що відображає необхідність більш потужного використання барорефлексів для регуляції артеріального тиску в екстремальних ситуаціях;

- вазопресин - гепатотропний метаболічний гормон, активатор ряду важливих обмінних процесів. Він стимулює у голодних тварин печінковий глікогеногенез, а у ситих - гліколіз, в обох випадках гальмує утворення і прискорює розпад глікогену. Під впливом вазопресину посилюється гіперглікемія, що залежить від гормонів наднирників. Вазопресин підсилює захоплення і окислення печінкою жирних кислот та їх етерифікацію. Він попереджає кетогенний ефект глюкагону, продукція якого при стресі теж збільшена. Окситоцин і, меншою мірою, вазопресин, мають інсуліноподібну дію на жирову тканину, стимулюючи в ній ліпогенез, захоплення глюкози і утилізацію в адипоцитах надлишку неетерифікованих жирних кислот плазми. Тому, під впливом октапептидів розвивається тривале зниження рівня неетерифікованих жирних кислот плазми і, можливо, ці регулятори, певною мірою, оберігають при стресі від діабетогеної дії інших стресорних гормонів.

- вазопресин стимулює пам'ять і впливає у щурів на час збереження реакцій уникнення по відношенню до повторних стресорів. Встановлено, що навіть невеликі кількості вазопресину радикально покращують навчаємість у щурів. Виявлені і пептиди амнезії. Нонапептиди знижують відповідь ЦНС на біль. Таким

чином, вони беруть участь в поведінкових аспектах стресу, а окситоцин стимулює імунну відповідь.

По сполучним венам із задньої частки гіпофіза частина вазопресину і окситоцину може потрапляти в аденогіпофіз, надаючи там стимулюючу дію на продукцію АКТГ. Крім того, виявлено, що КРФ може спускатися по аксонам крупноклітинних ядер гіпоталамуса в задню частку гіпофіза, а звідти в системний кровотік і в аденогіпофіз.

Крім вазопресину і окситоцину в задній частці гіпофіза людини виявлено споріднений їм нейропептид когерин, стимулюючий *in vitro* і у тварин в експериментальних умовах ритмічні перистальтичні скорочення кишечника. Залишається неясним, чи відіграє він якусь фізіологічну роль *in vivo* у людей і чи звільняється в системний кровотік, а також - яка його взаємодія з мотилином ентеринової системи.

Якби всі зв'язки між гіпоталамусом і гіпофізом були стаціонарними, то ніжка гіпофіза не змогла б вміститися в черепній коробці. Іншим, не менш важливим (інформаційно досить ефективним) шляхом передачі сигналів від гіпоталамуса до нижнього мозкового придатка є безпроводниковий гуморальний шлях сигналів, адресованих аденогіпофізу, через місцеву мікроциркуляторну портальну систему. Гіпоталамічні ліберини і статини доходять до аденогіпофіза по безпроводковому телеграфу, як радіохвилі через ефір, діючи на клітини, які мають рецептори до цих біорегуляторів.

Портальний кровообіг в гіпоталамо-гіпофізарній системі заслуговує більш детального розгляду. Гіпофіз має абсолютно найвищий для всього організму рівень питомого кровопостачання: у передній частці більш 0,8 мл/г тканини в хвилину, а в стеблі - до 10 мл/г тканини в хвилину. Артеріальне кровопостачання отримує тільки нейрогіпофіз - через верхні гіпофізарні і нижні гіпофізарні артерії та гілки внутрішньої сонної. Гіпофіз - орган з абсолютно достатніми колатераліями, внаслідок чого навіть тромбоз однієї з гіпофізарних артерій не викликає його інфаркту. Клінічна картина

гострого післяпологового пангіпопітуїтаризма (синдром Шихана), яку раніше приписували тромбозу гіпофізарних артерій, насправді є наслідком аутоімунного гіпофізита. При досить значній ішемії мозку кровопостачання гіпоталамо-гіпофізарного нейросекреторного комплексу залишається задовільним.

Капіляри гіпофіза утворюють дві мережі - плоску на поверхні ніжки і тривимірну в глибині. Мережі анастомозують між собою і з судинами гіпоталамуса, а також з гілками із задньої частки нейрогіпофіза. Капілярна мережа в ділянці внутрішньої частини ніжки і серединного підвищення фенестрована і утворює понад 20 коротких і довгих вен, які йдуть в передню частку гіпофіза і там гілкуються на капіляри другий раз.

Хоча магістральний напрям кровотоку в портальній системі гіпофіза - від серединного підвищення в передню частку гіпофіза, за сучасними даними, має важливе значення проте, кров може надходити назад у серединне підвищення і медіобазальний гіпоталамус від задньої частки гіпофіза. Це створює базу для участі нонапептидів у стимуляції гіпофіза при стресі і для зворотного зв'язку між секрецією гіпофізарних і гіпоталамічних біорегуляторів. Відтік крові від нижнього мозкового придатка йде через загальні гіпофізарні вени в кавернозні синуси (Е. А. Борисова, 1993).

Ліберини і статини надходять з дрібноклітинних ядер гіпоталамуса в аксовазальні синапси серединного підвищення. Додаткові кількості цих біорегуляторів і, можливо, гормонів епіфіза, який називають "тісними черевиками гіпофіза" за його здатність модулювати секрецію тропних гормонів (П. Певе, 1981) надходять в капіляри портальної системи з цереброспінальної рідини третього шлуночка через відростки, які мають епендимні таніцити.

Аденогіпофіз є місцем утворення тропних гормонів, які регулюють функцію периферійних ендокринних залоз, ростовими і анаболічними процесами, обміном речовин і розмноженням.

А. Достоевський у 1884 р. встановив наявність в аденогіпофізі трьох клітинних типів – ацидофілів (сприймають кислі гістологічні

барвники), базофілів (сприймають основні гістологічні барвники) і хромофобів, які не сприймають ні кислих, ні основних барвників. З тих пір вважалося, що хромофоби - гормонально неактивні елементи, з яких, по мірі кінцевого диференціювання, виникають інші функціонально активні клітини. По мірі розвитку електронної мікроскопії та імуногістохімії з'ясувалося, що в аденогіпофізі 6 клітинних типів:

- соматотропи відносяться до ацидофілів, виробляють гормон росту (СТГ) і становлять близько 40-50% аденогіпофізарних клітин;
- лактотропи, їх до 20%, а при вагітності - більше половини всіх аденоцитів. Це також ацидофільні клітини, які виробляють пролактин;
- тиротропи (6%) - базофільні і синтезують ТТГ;
- гонадотропи (3-4%) виділяють обидва гонадотропних гормонів - лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулюючий (ФСГ). Гонадотропи були першими функціонально охарактеризованими базофільними клітинами аденогіпофіза, що надихнуло автора знаменитої "Гістоазбуки" професора А. Р. Кнорре на такі рядки:

Базофил – гонадотроп.  
Без него - ложись хоть в гроб.  
Без него и жить не надо —  
Не работает гонада.

- Хромофоби (до 20% клітин аденогіпофіза) мають лише рідкі гранули і не містять тропних гормонів. В даний час визнають, що серед них можуть бути не тільки незрілі, але й клітини, які виснажили свої секреторні можливості, а також зірчасті клітинні елементи з не повністю ясними функціями;
- кортикотропи, функції яких при стресі є ключовими і повинні бути розглянуті докладніше, становлять не менше 15-20%, базофільні і експресують ген проопіомелінокортина (ПОМК) - загального пептидного попередника, який містить серед своїх 265

амінокислот повні послідовності  $\gamma$ -меланоцитостимулюючого гормону ( $\gamma$ -МСГ), АКТГ (у структурі якого можуть бути виділені  $\alpha$ -МСГ і CLIP або кортикотропіноподібний проміжний поліпептид),  $\beta$ -ліпотропіну (з якого можуть процесуватися послідовно  $\gamma$ -ліпотропін та його фрагмент -  $\beta$ -МСГ),  $\beta$ -ендорфіну (амінокислотні залишки 61-91),  $\alpha$ -ендорфіну (61-76) і  $\gamma$ -ендорфіну (61-77), а також N-кінцевий глікопептид з 76 амінокислот, якому приписують мітогенну активність відносно адренокортикоцитів клубочкової зони.

Крім того, ділянка проопіомеланокортину між АКТГ і  $\beta$ -ендорфіном проявляє гомологію з  $\alpha$ -інтерфероном (Х. Йорнваль і співавт., 1981), а ділянка  $\beta$ -ліпотропіну ідентична мет-енкефаліну, який синтезується не цим шляхом, а з власного попередника. Кортиколіпотропи можуть звільняти в кров як інтактний проопіомеланокортин, який процесує в периферійних тканинах, у тому числі, наднирниках, так і, практично, всі гормони, які знаходяться в його структурі, крім  $\beta$ -МСГ, що синтезується тільки у плода, і мет-енкефаліна.

Більшість кортикотропів розміщується в медіальній частині аденогіпофіза, а також на межі з нейрогіпофізом і в туберальній частині. Різні кортикотропи по-різному гідролізують загальний попередник ПОМК. АКТГ, в основному, виробляється медіальною групою цих клітин, так само як і ліпотропін, а маргінальна група, що належить до проміжної частки, дає значні кількості  $\alpha$ - і  $\gamma$ -МСГ і ендорфінів. Продукція ПОМК в медіальній частині аденогіпофіза стимулюється КРФ, а звільнення - ще й вазопресином. В маргінальній частині аденогіпофіза основним стимулятором експресії ПОМК служать не КРФ, а катехоламіни. Дофамін гальмує звільнення АКТГ. Що стосується інших дериватів ПОМК, то ендорфіни аденогіпофіза, на відміну від аналогічних гормонів мозку, переважно, ацетильовані і, тому, позбавлені аналгетичної активності (Е. Херберт і співавт., 1987).

Аргентинські вчені Ф. Естивариц і Ф. Ітурриза, а також. Маклін, Дж. Хоуп і П. Лоурі - в США (1982) показали, що N-

кінцева частина ПОМК - проопіокортин може потрапляти в кров і оброблятися протеазами на периферії, в наднирниках, даючи пептиди з різними тропними властивостями. Сам АКТГ не має вираженої мітогенної дії на кору наднирників, але вона притаманна пептидам проопіокортина 1-28 і 2-59. Пептид 1-76 стимулює синтез РНК в адренокортикоцитах, а пептид 51-76 - активність адренокортикальної холестеринестерази.

Таким чином, ПОМК являє собою поліпротеїн, тобто пакет сигналів, які розшифровуються і сприймаються мішенями в ході досить складного процесу альтернативного протеолізу ендо- та карбоксипептидазами.

На наш погляд, саме продукцією таких пакетів сигналів можуть управляти гени-регулятори пакетів диференційованих програм, які близьки до відкритих гомеозисних генів або генів морфогенезу. Продукти ПОМК проявляють різну дію. АКТГ є потужним стимулятором продукції глюкокортикоїдів і, набагато слабкіше, сприяє продукції андрогенів і мінералокортикоїдів. Він здатний при тривалій дії робити деякий мітогенний ефект на клітини пучкової і сітчастої зон кори наднирників, хоча, вочевидь, не служить головним стимулятором їх зростання. Ліпотропін має не різко виражений ліполітичний ефект.  $\gamma$ -МСГ є синергістом АКТГ, особливо відносно мінералокортикоїдної секреції.  $\beta$ -МСГ вважають основним стимулятором стероїдогенезу в наднирниках плода. Роль ендогенних опіоїдів розглядається нижче. ПОМК синтезується не тільки в аденогіпофізі, але й в гіпоталамусі, в деяких інших відділах головного мозку і, що найцікавіше, в Т-лімфоцитах. Синтез ПОМК та його продуктів лімфоцитами відбувається у фізіологічних умовах і, на думку Дж. Б. Блэлока, служить доказом імунонейроендокринних взаємозв'язків.

Аденоми гіпофіза, що становлять до 10% всіх внутрішньочерепних пухлин, в 1/3 випадків не утворюють гормонів, зате в 15% - формують їх відразу декілька. Найчастіше бувають пролактиноми (30%), потім йдуть СТГ-продукуючи (25%) і АКТГ-продукуючи (10%) пухлини.

Ці пухлини викликають, відповідно, синдром персистоючої лактореї-аме́норреї (пролактинома), гіпофізарний гігантизм або акромегалію (соматотропинома), хвороба Іценко-Кушинга (адренкортикотропінома). Пухлини з тиротропів і гонадотропів винятково рідкісні.

Крім перелічених вище головних секреторних продуктів аденогіпофіза, у ньому виробляються також інші біорегулятори, зокрема, еритропоетин і фактор росту фібробластів, а можливо і інші тканинноспецифічні ростові фактори. На думку В. Оделла та М. Паркера, аденогіпофіз виробляє також спеціальний глікопротеїд 60 кД з властивостями андрогенстимулюючого адреноретикулотропного гормону.

Відомо, що АКТГ являє собою поліпептид з 39 амінокислот. Для збереження його повної біологічної активності досить перших 18 амінокислотних залишків N-кінця.

Найвища продукція АКТГ властива для ранніх ранкових годин (4-6 год. ранку), а мінімальна спостерігається у людини близько 18 год., причому цей ритм зберігається при зміні розкладу роботи і відпочинку, і багато в чому визначається світловим часом і роботою епіфіза. У нічних тварин, наприклад, щурів навпаки - продукція АКТГ максимальна ввечері і мінімальна рано вранці. Сезонний ритм передбачає найвищу концентрацію АКТГ у європейців взимку. У зимовосплячих тварин в період сплячки продукція АКТГ знижується. Вироблення АКТГ знаходиться під контролем негативного зворотнього зв'язку і пригнічується при підвищенні рівня кортикостероїдів. Але, за даними С. Р. Ньюмарка, цей зв'язок не завжди ефективно діє в умовах стресу (1984).

При стресі у щурів, як встановили Е. Л. Ді Гьюсто і співавт. (1971), секреція АКТГ в кров зростає вже через 10 секунд після стимулу і досягає максимуму через 2-3 хв., залишаючись високою, поки збільшений рівень глюкокортикоїдів її не подавляє, на що потрібно від 12-15 хвилин до 1 години. Багаторазовий вплив стресора веде в системі продукції КРФ і АКТГ до змін за типом навчання: якщо перший стресор сильніше наступних, реакція на

них зникає, якщо ж він слабкіше - реакція посилюється (А. А. Філаретов і співавт., 1992). АКТГ швидко охолоджується і інактивується, його час півжиття у плазмі не перевищує 5-9 хв., що робить стресорні системи дуже лабільними.

АКТГ, як гормон стресу, не обмежує свою дію стимуляцією кортикостероїдогенезу. При гострій відповіді організму на пошкодження у цього гормону є позанадниркові ефекти, суттєві для перебудови метаболізму і фізіологічних функцій органів при стресі, які не залежать від кортикостероїдів:

- АКТГ має відстрочену інсулінотропну дію на острівці Лангерганса і підсилює продукцію СТГ в ацидофільних соматотропах аденогіпофіза;

- АКТГ відтворює деякі аспекти дії своїх «сусідів» по поліпротеїну ПОМК - надає ліполітичний ефект, подібно ліпотропину, активізуючи мобілізацію калоричних ресурсів з жирової тканини, сприяє накопиченню меланіну в меланоцитах, подібно МСГ, що у тварин може брати участь у розвитку змін фарбування при небезпеці;

- під впливом АКТГ знижується печінкове утворення сечовини і зростає споживання амінокислот поза печінки, головним чином їх транспорт в м'язи, як і внутрішньом'язовий транспорт глюкози. В печінці АКТГ ще й знижує розпад глюкокортикоїдів, подовжуючи час їх циркуляції в крові;

- АКТГ в межах ЦНС володіє поведінковими ефектами, реалізуючи їх як нейротрансмітери. Він сприяє короткочасному запам'ятовуванню, підсилює відчуття тривоги, пригнічує статеву поведінку і сприяє орієнтовному рефлексу. Ж.-Л. Давав і співавтори (1982) встановили роль АКТГ, як фактору росту для нейронів гіпокампу і лімбічної системи. Гормон може брати участь в утворенні нейрональних відростків і синаптичних зв'язків.

- АКТГ проявляє гомологію з інтерферонами і має лімфоцитарні рецептори. У нього виявлено деякий противірусний ефект.



Не при всіх видах стресу дія АКТГ рівнозначна. Тим не менш, порушення продукції АКТГ при гіпопітуїтаризмі різко знижують здатність організму до стресорної адаптації.

Г. Сельє вважав, що стрес супроводжується падінням продукції "сомато-мамотропних гормонів" гіпофіза. Сучасні дослідники уточнили це положення.

Комплексна відповідь гіпофіза при стресі передбачає, поряд з активацією продукції і секреції ПОМК та вхідних у нього пептидів (АКТГ, МСГ, ліпотропіну, ендорфінів), також значну активацію продукції пролактину і посилення викиду гормону росту, кілька відстрочене по відношенню до початку стресу, що настає вже в стадію резистентності. Деякі автори вважають, що пролактин здатний підвищувати продукцію в корі наднирників андрогенів і прогестерону, які можуть посилювати адаптивну дію стресу і перешкоджати негативним наслідкам стресорної активації катаболічних процесів. СТГ при стресі бере участь у блокуванні ефектів інсуліну і стимуляції синтезу білків в печінці і серці, яке детермінується глюкокортикоїдами.

Синтез гонадотропінів і тиротропного гормону при стресі знижується. У зв'язку з цим, гостра фаза важкого стресу часто супроводжується падінням концентрації тироксину та трийодтироніну.

### **Гіпоталамо-гіпофізарна система при стресі**

Уявлення про систему гіпоталамус-гіпофіз з'явилося після відкриття Є. Шаррера (1938, 1963), який виявив гіпоталамічні нейросекреторні клітини. Ці клітинні елементи здатні до створення, передачі та проведення потенціалів дії, подібно всім нейронам. Крім того, вони синтезують і виділяють пептидні нейрогормони і нейрогормони-похідні амінокислот. Нейрогормони виділяються і діють в синапсах, які утворені на інших клітинах (пептидергічні і амінергічні нейротрансмітери), а також виводяться в кров через

аксозазальні синапси (справжня нейросекреція, гормональні ефекти) і в найближче оточення клітини (паракринна дія).

Складність пристрою нейросекреторного апарату гіпоталамо-гіпофізарного комплексу полягає в тому, що одна і та ж нейросекреторна клітина може виділяти одночасно декілька нейропептидів (або навіть нейропептидів і непептидних нейротрансмітерів), які діють і паракринним, і нейромедіаторним, і гормональним шляхом (через кров і спинномозкову рідину) на різні клітини ЦНС, гіпофіза та інших органів. Цитокіни, що виділяються гліальними клітинами даного відділу мозку, теж втручаються в ці взаємодії. У зв'язку з взаємним гормональним обумовленням або пермисивною дією, кінцеві ефекти одного і того ж біорегулятора на різні мішені можуть відрізнятися.

Нейроендокринологічні взаємини гіпоталамуса, гіпофіза та інших відділів ЦНС інтенсивно вивчаються і ще далекі від повної ясності.

Гіпоталамо-гіпофізарний нейросекреторний комплекс являє собою вищий нейроендокринний трансмітер організму, який координує ендокринне регулювання обміну речовин з роботою вегетативної нервової системи та інтегральними емоційно-поведінковими реакціями лімбічної системи.

Він складається з декількох важливих відділів:

- гіпоталамуса, який розглядається як відділ проміжного мозку і центральна ланка лімбічної системи;
- нейрогіпофіза (передня частина - серединне підвищення, задня частина - власне задня частка гіпофіза);
- аденогіпофіза (передня частка, яка існує у всіх індивідів і проміжна частка, що зливається у людини з передньою і, як відокремлене утворення, представлена тільки у плода, дітей до 1 року і при вагітності).

Гіпоталамо-гіпофізарна система – морфофункціональне об'єднання структур гіпоталамуса і гіпофіза, які беруть участь у регуляції основних вегетативних функцій організму. Різні нейро-

гормони гормони, що виробляються гіпоталамусом надають пряму стимулюючу або гальмуючу дію на секрецію гіпофізарних гормонів. При цьому між гіпоталамусом і гіпофізом існують і зворотні зв'язки, за допомогою яких регулюється синтез і секреція їх гормонів. Принцип зворотного зв'язку тут виражається в тому, що при збільшенні продукції залозами внутрішньої секреції своїх гормонів зменшується секреція гормонів гіпоталамуса. Виділення гормонів гіпофіза призводить до зміни функції ендокринних залоз; продукти їх діяльності з потоком крові потрапляють в гіпоталамус і, у свою чергу, впливають на його функції.

Головними структурними і функціональними компонентами гіпоталамо-гіпофізарної системи є нервові клітини двох типів - нейросекреторні, що виробляють пептидні гормони вазопресин і окситоцин, і клітини, головним продуктом яких є моноаміни (моноамінергічні нейрони). Пептидергічні клітини формують великі ядра - супраоптичне, паравентрикулярне і заднє. Нейросекрет, який виробляється всередині цих клітин, з струмом нейроплазми потрапляє в нервові закінчення нервових відростків. Основна маса речовин надходить в задню частку гіпофіза, де нервові закінчення аксонів нейросекреторних клітин тісно контактують з капілярами, і переходить в кров.

У медіабазальному відділі гіпоталамуса розташована група нечітко оформлених ядер, клітини яких здатні продукувати гіпоталамічні нейрогормони. Секреція гормонів регулюється співвідношенням концентрацій норадреналіну, ацетилхоліну і серотоніну в гіпоталамусі та відображає функціональний стан вегетативних органів і внутрішнього середовища організму.

На думку багатьох дослідників, у складі гіпоталамо-гіпофізарної системи слід виділити гіпоталамо-аденогіпофізарну і гіпоталамо-нейрогіпофізарну системи. У першій здійснюється синтез гіпоталамічних нейрогормонів (рилізінг-гормонів), які гальмують або стимулюють секрецію багатьох гіпофізарних гормонів, у другій - синтез вазопресину (антидіуретичного гормону) і окситоцину. Обидва ці гормони, хоча і синтезуються в

гіпоталамусі, але накопичуються в нейрогіпофізі. Крім антидіуретичного ефекту, вазопресин стимулює синтез гіпофізарного адренкортикотропного гормону секрецію 17-кетостероїдів. Окситоцин впливає на активність гладкої мускулатури матки, підсилює родову діяльність, бере участь в регуляції лактації. Ряд гормонів передньої частки гіпофіза отримали назву тропних. Це - тиротропний гормон, АКТГ, соматотропний гормон, або гормон росту, фолікулостимулюючий гормон та ін. У проміжній частці гіпофіза синтезується меланоцитостимулюючий гормон. У задній частці накопичуються вазопресин і окситоцин.

В 70-х рр. було встановлено, що в тканинах гіпофіза здійснюється синтез ряду біологічно активних речовин пептидної природи, які пізніше віднесли до групи регуляторних пептидів. З'ясувалося, що у багатьох з цих речовин, зокрема ендорфінів, енкефалінів, ліпотропного гормону і навіть АКТГ, один загальний попередник - високомолекулярний білок проопіомеланокортин. Фізіологічні ефекти дії регуляторних пептидів різноманітні. З одного боку, вони мають самостійний вплив на багато функцій організму (наприклад, на навчання, пам'ять, поведінкові реакції), з іншого боку, активно беруть участь у регуляції діяльності самої гіпоталамо-гіпофізарної системи, впливаючи на гіпоталамус, а через аденогіпофіз - на інші сторони вегетативної діяльності організму (знімають відчуття болю, викликають або зменшують відчуття голоду і спраги, впливають на перистальтику кишечника і т.д.). Нарешті, ці речовини мають певний ефект на обмінні процеси (водно-сольовий, вуглеводний, жировий).

Таким чином, гіпофіз, володіючи самостійним спектром дії і тісно взаємодіючи з гіпоталамусом, бере участь в об'єднанні всієї ендокринної системи і регуляції процесів підтримки постійності внутрішнього середовища організму на всіх рівнях його життєдіяльності - від метаболічного до поведінкового. Особливо яскраве значення комплексу гіпоталамус - гіпофіз для життєдіяльності організму проявляється при диференціюванні патологічного

процесу в рамках гіпоталамо-гіпофізарної системи наприклад, в результаті повного або часткового руйнування структур переднього відділу гіпофіза, а також пошкодженні центрів гіпоталамуса, що виводять рилізінг-гормони, розвиваються симптоми недостатності аденогіпофіза, що характеризуються зниженою секрецією гормону росту, пролактину, інших гормонів. Клінічно це може виражатися в гіпофізарному нанізмі, гіпоталамо-гіпофізарній кахексії, нейрогенній анорексії і т.д.. Невистачання синтезу або секреції вазопресину може супроводжуватися виникненням синдрому нецукрового діабету, основною причиною якого є ураження гіпоталамо-гіпофізарного тракту, задньої частки гіпофіза або супраоптичного і паравентрикулярного ядер гіпоталамуса.

### **Типові форми порушень гіпоталамо-гіпофізарної системи**

Порушення функцій гіпоталамо-гіпофізарної системи можуть бути:

- природжені і придбані;
- первинні і вторинні;
- порушення передньої частки та задньої частки гіпофіза і всього гіпофіза;
- порушення функції всій залози (пангіпопітуїтаризм) і парціальне порушення (порушення функції одного гормону);
- порушення функції може бути в бік посилення (гіперфункція) і зниження (гіпофункція) залози.

До захворювань, що зумовлені частковим або повним виключенням гіпофіза (гіпопітуїтозний синдром) відносяться:

- хвороба Симондса (гіпоталамо-гіпофізарна недостатність);
- хвороба Шіхана (післяпологовий гіпопітуїтаризм);
- гіпофізарний нанізм (гіпофізарна карликовість);
- гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння;

- аденозогенітальна дистрофія (синдром Пехкранца-Бабинського-Фреліха);

- нецукровий діабет.

Захворювання, що обумовлені гіперфункцією гіпофіза, частіше на ґрунті аденоми:

- гіпергідронексичний синдром;
- акромегалія;
- гігантизм.

**Пангіпопітуїтаризм.** В поняття пангіпопітуїтаризма входять гіпоталамо-гіпофізарна недостатність, післяпологовий гіпопітуїтаризм - синдром Шіхана, гіпофізарна кахексія - хвороба Симондса.

У 1974 р. М.Симондс описав післяпологовий, септико-ембо-символічний некроз передньої частки гіпофіза з летальним результатом у стані важкої кахексії та старечої інволюції органів і тканин, що катастрофічно розвивалися. Проте подальші спостереження показали, що крайня ступінь виснаження не обов'язкова для гіпопітуїтаризма, що розвивається в результаті часткового або повного некрозу передньої частки гіпофіза, тоді як зниження продукції тропних гормонів спостерігається і при різних патологічних станах гіпофіза та ядер гіпоталамуса, що часто визначається як гіпоталамо-гіпофізарна недостатність.

У 1937 р. Н.Л. Шіхан зазначив своєрідність патогенезу та клініки післяпологового гіпопітуїтаризма в результаті масивної крововтрати і колапсу. У зв'язку з цим синдром Шіхана - найпоширеніший варіант захворювання - відособлений в самостійну клінічну форму.

Гормональна недостатність гіпоталамо-аденогіпофізарної системи розвивається як наслідок інфекційних, токсичних, судинних (наприклад, при системних колагенових хворобах), травматичних, пухлинних і алергічних (аутоімунних) поразок передньої частки гіпофіза і (або) гіпоталамуса.

Аналогічний клінічний синдром виникає також у результаті променевої і хірургічної гіпофізектомії. Будь-яка інфекція та

інтоксикація можуть призвести до порушення функції гіпоталамо-аденогіпофізарної системи. Туберкульоз, малярія, сифіліс в недалекому минулому нерідко викликали деструктивні процеси в гіпоталамусі і гіпофізі з подальшим розвитком синдрому Симондса. Зниження загальної захворюваності цими хронічними інфекціями знизило їх роль у виникненні гіпоталамо-гіпофізарної недостатності.

Захворюванню можуть передувати грип, енцефаліт, тиф, дизентерія, гнійні процеси в різних органах і тканинах з тромбоемболічними ускладненнями і некрозом гіпофіза, черепномозкові травми, які супроводжуються внутрішньомозковими крововиливами в гіпоталамус або гіпофіз з утворенням кіст в результаті розсмоктування гематоми. В основі розвитку гіпопітуїтаризму можуть бути грибкові ураження, гемохроматоз, саркоїдоз, первинні і метастатичні пухлини.

Однією з найбільш частих причин захворювання у жінок є аборти і особливо пологи, що ускладнюються еклампсією останніх місяців вагітності, сепсисом, тромбоемболією, масивною (700-1000 мл) втратою крові, що приводить до порушення циркуляції в гіпофізі, ангіоспазмам, гіпоксії і некрозу. В останні роки гіпоталамо-гіпофізарна недостатність у жінок з тяжким токсикозом другої половини вагітності в ряді випадків пов'язується з розвитком аутоімунних процесів (аутоагресії). Доказом тому служить виявлення аутоантитіл до екстракту передньої частки гіпофіза.

Зміни, що характерні для гіпопітуїтаризму, хоча і рідко, але можуть виникати у чоловіків після шлунково-кишкових хвороб, носових кровотеч і в результаті систематичного, багаторічного донорства. У деяких хворих причин гіпопітуїтаризма виявити не вдається (ідіопатичний гіпопітуїтаризм).

Незалежно від природи пошкоджуючого чинника і характеру деструктивного процесу, що приводить до атрофії, зморшкуванню і склерозуванню гіпофіза, патогенетичною основою захворювання при всіх клінічних варіантах гіпоталамо-гіпофізарної недостатності

є зменшення або повне уникнення продукції аденогіпофізарних тропних гормонів.

В результаті настає вторинна гіпофункція надниркових, щитоподібної та статевих залоз.

У деяких випадках одночасного залучення в патологічний процес задньої частки або ніжки гіпофіза можливе зниження рівня вазопресина з розвитком нецукрового діабету. Слід враховувати, що одночасне зниження АКТГ і кортикостероїдів, які є антагоністами вазопресину відносно водного обміну, може нівелювати і пом'якшувати клінічні прояви вазопресину. Однак зниження його активності у відповідь на осмолярне навантаження відмічається у хворих з синдромом Шіхана і при відсутності клінічних ознак нецукрового діабету. На тлі замісного лікування кортикостероїдами імовірна маніфестація нецукрового діабету. В залежності від локалізації, об'єму та інтенсивності деструктивного процесу можливе рівномірне, повне або часткове випадання або зниження гормоноутворення в гіпофізі. Іноді, зокрема при синдромі порожнього турецького сідла, може бути ізольована гіпофункція одного з тропних гормонів.

Недостатність тропних гормонів гіпофіза веде до різкого зниження функції периферійних ендокринних залоз (мал.14).

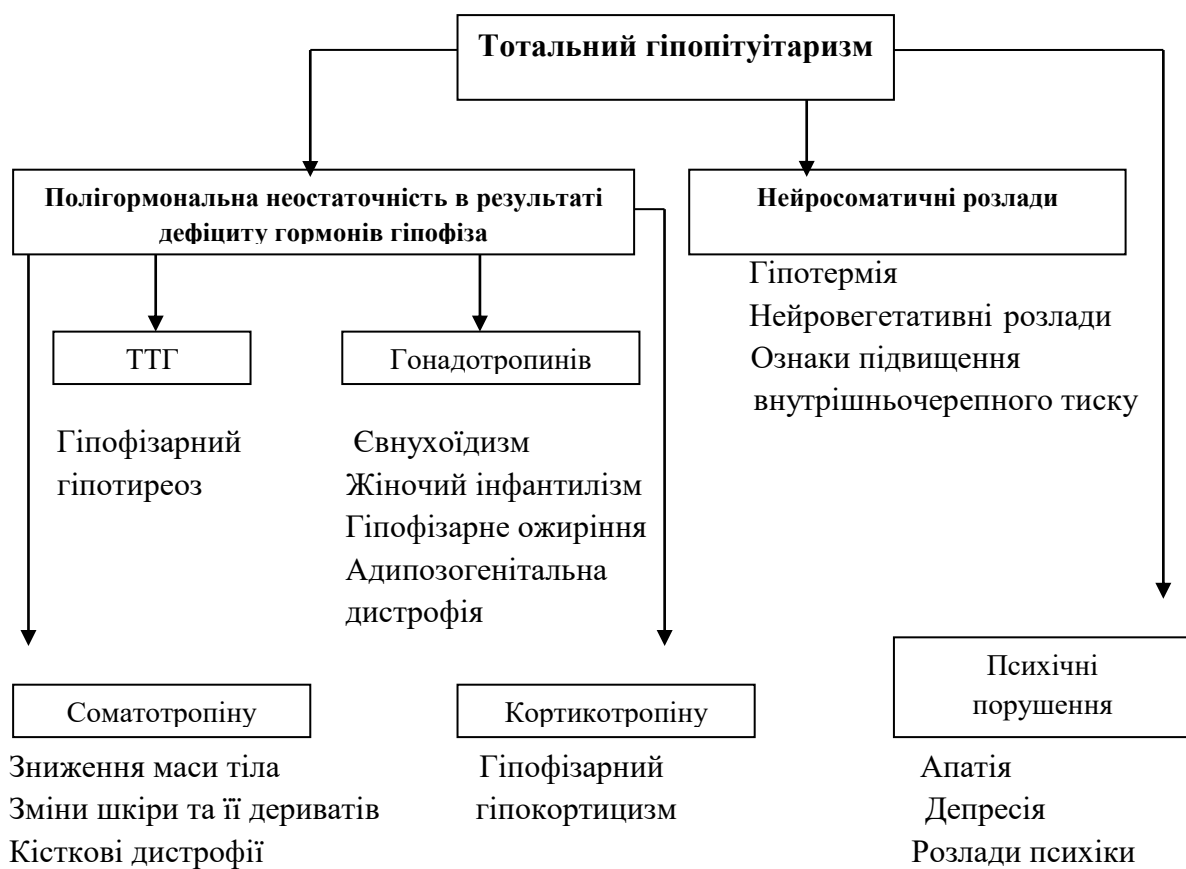
Зниження продукції соматотропіну супроводжується виснаженням, спланхномікрією. Випадання гонадотропної функції гіпофізу призводить до недостатності яєчників, аменореї, атрофії матки, піхви, молочних залоз. Дефіцит тиротропіну є причиною розвитку гіпофізарної мікседеми. Наслідком різкого зниження продукції кортикотропіну є розвиток хронічної недостатності кори наднирників аж до адисонічних кризів. Саме в такій послідовності прогресує недостатність гіпофіза, починаючи з випадіння гонадотропної, соматотропної функції, потім тиро- і кортикотропної.

**Гіпоталамо-гіпофізарне (нейроендокринне, гіпоталамічне) ожиріння.** Гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння відмічається в однієї третини хворих з патологічним ожирінням і пов'язане з поразкою



гіпоталамуса. Серед причин захворювання вказують на вірусну або хронічну інфекцію, інтоксикацію, травми черепа, пухлину мозку, крововиливи, а також генетичну схильність

Розвиток хвороби пов'язують з поразкою ядер гіпоталамуса, які регулюють апетит. Експериментально встановлено, що пошкодження вентромедіальних ядер гіпоталамуса супроводжується різким підвищенням апетиту і розвитком ожиріння. Первинна поразка гіпоталамуса також веде до підвищення апетиту, наслідком чого є надмірне відкладення жиру, підвищене утворення жиру і вуглеводів.



**Мал. 14. Прояви тотального гіпопітуїтаризму.**

У прогресуванні захворювання беруть участь також інші ендокринні залози. Для хворих ожирінням характерний гіперінсулінізм, підвищений вміст в крові і прискорене виділення з сечею кортикостероїдів. Зниження в крові рівня соматотропіна і підвищення рівня кортикотропіну. Зниження секреції сомато-

тропіну, що бере участь у ліпогенезі, може мати значення в генезі ожиріння. Порушується реакція гормонів на функціональні проби. Знижується гонадотропна функція гіпофіза, наслідком чого є гіпофункція статевих залоз з клінікою гіпогонадізму.

Крім ендокринних для хворих ожирінням характерні метаболічні порушення (стійка гіперліпідемія, зміна електролітного обміну).

Отже, при ожирінні розвивається ряд ендокринно-обмінних порушень, що властиві таким обмінним захворюванням, як діабет і атеросклероз. При спеціальних дослідженнях виявляється, що у людей, які страждають на ожиріння, глюкозотолерантний тест порушується в 7-10 разів частіше, ніж у осіб з нормальною вагою тіла. Ось чому у теперішній час ожиріння розглядається як фактор ризику, що припускає до розвитку цукрового діабету і атеросклерозу. Наслідком порушення гіпоталамічної регуляції та перелічених гормональних порушень є порушення балансу між ліпогенезом і ліполізом у бік переваги процесів ліпогенезу.

Відзначається рівномірне відкладення жиру в підшкірній клітковині, сальнику, навколониірковій клітковині, в серці, печінці, підшлунковій залозі. Розвивається жирова інфільтрація печінки та інших паренхіматозних органів. При окремих формах ожиріння може бути виборче відкладення жиру у вигляді вузлів-ліпом. Гістологічною особливістю жирової тканини при ожирінні є збільшення розмірів і кількості жирових клітин-адипоцитів, що складаються переважно з тригліцеридів.

Виділяють наступні форми ожиріння:

- аліментарно-конституційне;
- гіпоталамо-гіпофізарне;
- ендокринно-обмінне;
- церебральне

Аліментарно-конституційне ожиріння часто носить сімейний характер. До нього відноситься більшість випадків ожиріння (70%).

В основі його лежить переїдання, недостатня фізична активність, спадкова схильність.

Гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння включає, крім зазначеної нижче форми, окремі різновиди: хвороба Барраке-ра-Симмондса, хвороба Деркума (генералізований ліпоматоз), синдром Пехкранця-Бабінського-Фреліха. До цієї ж групи входить церебральне ожиріння на основі ураження ЦНС.

У походженні ендокринно-обмінного ожиріння велику роль відіграє також порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції. Виділення в окрему групу обумовлено тим, що ожиріння є симптомом ендокринного захворювання.

До цих захворювань відносяться наступні:

- хвороба Іценко-Кушинга;
- синдром Лоуренса-Муна-Бідля;
- синдром Штейна-Левенталя;
- синдром Морган'ї-Стюарта-Мореля;
- ожиріння при гіпотиреозі, гіперкортицизмі, гіпогонадізмі.

Баранов В.Г. всі форми ожиріння поєднує в дві групи: 1 - первинне (ессенціальне), коли входить основна маса випадків аліментарно-конституційного ожиріння; 2 - вторинне (симптоматичне) на основі будь-яких патологічних процесів.

**Адипозогенітальна дистрофія (синдром Пехкранця-Бабінського-Фреліха).** Адипозогенітальна дистрофія - одна з форм гіпоталамічного ожиріння. Характеризується поєднанням ожиріння з гіпогенеталізмом. Захворювання зустрічається у дітей дошкільного віку і підлітків у препуберантному періоді. Якщо захворювання розвивається у дорослих на основі травми, запалення або пухлини і супроводжується ожирінням і вторинною генітальною атрофією, слід говорити про гіпоталамічний синдром (Юлес М., Холло І., 1963). Захворювання зустрічається з однаковою частотою у хлопчиків і дівчаток з тією лише різницею, що у хлопчиків раніше виявляється генітальна гіпоплазія. Перший опис синдрому пов'язують з іменем російського лікаря Пехкранця (1889).

В подальшому подібні синдроми, що характеризуються поєднанням ожиріння і гіпогеніталізму, були описані Бабінським (1900) і Фреліхом (1901). Ім'ям цих дослідників і названий синдром.

Причини захворювання - пухлинні процеси в гіпоталамусі, що лежать в основі інших форм гіпоталамічного ожиріння. З гострих процесів частіше відмічається вірусна інфекція (грип, скарлатина та ін.), з хронічних - туберкульоз. Можливі також наслідки внутрішньоутробних інфекцій, родових травм, токсоплазмоз.

Крім поразки вентромедіальних ядер, які регулюють апетит, при адипозогенітальній дистрофії включаються медіобазальні відділи гіпоталамуса, що відповідають за секрецію гонадотропінів. Тому поряд з ожирінням у хворих розвивається гіпоплазія і атрофія статевих ознак, недорозвиток вторинних статевих ознак. Можлива гіпофункція щитоподібної залози і недостатність кори наднирників. Переїдання і виражене ожиріння в дитячому віці може призводити до повторного порушення гіпоталамічного регулювання ендокринних залоз і розвитку гіпогонадізму.

**Нецукровий діабет (НЦД)** - захворювання, що характеризується сечовиснаженням, підвищенням осмолярності плазми, яке збуджує механізм спраги і компенсаторним споживанням великої кількості рідини.

За захворювання викликається недостатністю вазопресину, що контролює реабсорбцію води в дистальних каналцях ниркового нефрону, де в фізіологічних умовах забезпечується негативний кліренс "вільної" води в масштабах, необхідних для гомостазу, і завершується концентрація сечі.

Існує ряд етіологічних класифікацій нецукрового діабету. Найчастіше використовують поділ на центральний (нейрогенний, гіпоталамічний) нецукровий діабет з недостатністю продукції вазопресину (повної або часткової) і периферійний. До центральних форм належать справжній, симптоматичний та ідіопатичний (сімейний або придбаний) нецукровий діабет.

При периферійному нецукровому діабеті зберігається нормальна продукція вазопресину, але знижена або відсутня

чутливість до гормону рецепторів ниркових каналців (нефрогенний вазопресинрезистентний нецукровий діабет) або вазопресин посилено інактивується в печінці, нирках, плаценті.

Причиною центральних форм нецукрового діабету можуть бути запальні, дегенеративні, травматичні, пухлинні та інші поразки гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи (передні ядра гіпоталамуса, супраоптикогіпофізарний тракт, задня частка гіпофіза). Конкретні причини захворювання досить різноманітні. Справжньому нецукровому діабету передують ряд гострих та хронічних інфекцій і захворювань: грип, менінгоенцефаліт (дієнцефаліт), ангіна, скарлатина, коклюш, всі види тифів, септичні стани, туберкульоз, сифіліс, малярія, бруцельоз, ревматизм. Грип з його нейротропним впливом зустрічається частіше інших інфекцій. У міру зниження загальної захворюваності на туберкульоз, сифіліс та інші хронічні інфекції, їх причинна роль у виникненні нецукрового діабету значно зменшується. Захворювання може виникати після черепно-мозкової (випадкової або хірургічної), психічної травм, ураження електричним струмом, переохолодження, під час вагітності, незабаром після пологів та абортів.

Причиною цукрового діабету у дітей може бути родова травма. Симптоматичний нецукровий діабет викликається первинною і метастатичною пухлинами гіпоталамуса і гіпофіза, аденомою, тератомою, гліомою і особливо часто краніофарінгіомою, саркоїдозом. Метастазує в гіпофіз частіше рак молочної та щитоподібної залоз, бронхів. Відомо також ряд гемобластозів - лейкоз, еритромієлоз, лімфогранулематоз, при яких інфільтрація патологічними елементами крові гіпоталамуса або гіпофіза викликає нецукровий діабет. Нецукровий діабет супроводжує генералізований ксантоматоз (хвороба Хентак-Шюллера-Крісчена) і може бути одним з симптомів ендокринних захворювань або пошкоджених синдромів з порушенням гіпоталамо-гіпофізарних функцій: синдром Симмондса, Шіхана і Лоуренса-Муна-Бідля, гіпофізарного нанізму, акромегалії, гігантизму, адипозогенітальної дистрофії.

Разом з тим, у значній кількості хворих (60-70%) етіологія захворювань залишається невідомою – ідіопатичний нецукровий діабет. Серед ідіопатичних форм слід виокремити генетичний, спадковий, що спостерігається іноді в трьох або п'яти і більше наступних поколіннях. Тип спадкування як аутосомно-домінантний, так і рецесивний.

Поєднання цукрового і нецукрового діабету також зустрічається частіше серед сімейних форм. В даний час припускають, що хворих на ідіопатичний нецукровий діабет можлива аутоімунна природа захворювання з ураженням ядер гіпоталамуса подібно деструкції інших ендокринних органів при аутоімунних синдромах. Нефрогенний нецукровий діабет частіше спостерігається у дітей і обумовлений або анатомічною неповноцінністю ниркового нефрону (вроджені каліцтва, кістозно-дегенеративні та інфекційно-дистрофічні процеси): амілоїдоз, саркоїдоз, отруєння метоксифлюраном, літієм, або функціональним ферментативним дефектом: порушення продукції цАМФ в клітинах ниркових каналців або зниженням чутливості його ефекту.

Гіпоталамо-гіпофізарні форми нецукрового діабету з недостатністю секреції вазопресину можуть бути пов'язані з поразкою будь-якого відділу гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи. Парність нейросекреторних ядер гіпоталамуса і той факт, що для клінічної маніфестації повинно бути уражено не менше 80% клітин, що виробляють вазопресин, забезпечують великі можливості внутрішньої компенсації. Невелика вірогідність виникнення нецукрового діабету - при ураженнях в ділянці лійки гіпофіза, де з'єднуються нейросекреторні шляхи, що йдуть від ядер гіпоталамуса.

Недостатність вазопресину знижує резорбцію рідини в дистальному відділі ниркового нефрону і сприяє виділенню великої кількості гіпоосмолярної неконцентрованої сечі. Первинна поліурія тягне за собою загальну дегідратацію з втратою внутрішньоклітинної і внутрішньосудинної рідини з гіперосмолярністю (вище 290 мосм/кг) плазми і спрагою, що свідчить про порушення

водяного гомеостазу. У теперішній час встановлено, що вазопресин викликає не тільки антидіурез, але й натрійурез. При недостатності гормону, особливо в період зневоднення, коли стимулюється також натрійутримуючий ефект альдостерону, натрій затримується в організмі, викликаючи гіпернатріємію і гіпертонічну (гіперосмолярну) дегідротацію.

Посилена ферментативна інактивація вазопресину в печінці, нирках, плаценті (під час вагітності) викликає відносну недостатність гормону. Нецукровий діабет при вагітності (транзиторний або в подальшому стабільний) може бути також пов'язаний зі зниженням осмолярного порогу спраги, що підсилює споживання води, "розводить" плазму і знижує рівень вазопресину. Вагітність часто погіршує хід раніше існуючого нецукрового діабету і збільшує потребу в лікувальних препаратах. Природжена або придбана рефрактерність нирок до ендогенного і екзогенного вазопресину також створює відносну недостатність гормону в організмі.

**Гіпергідропексичний синдром (нецукровий антидіабет, синдром Пархона).** Гіпергідропексичний синдром відноситься до рідкісних захворювань гіпоталамо-нейрогіпофізарної ділянки. В основі захворювання лежить гіперпродукція вазопресину. Частіше зустрічається у жінок. Вперше синдром був описаний Пархомом в 1933 році.

Причини захворювання невідомі. Мають значення психічні та фізичні травми, інфекції з ураженнями гіпоталамуса. Певну роль відводять аутоімунним і генетичним факторам.

Внаслідок порушення функцій гіпоталамуса, а саме супраоптичних, паравентрикулярних ядер, відбувається підвищена інкреція вазопресину - основного регулятора осмотичного тиску. Вазопресин зменшує діурез і сприяє затримці рідини в організмі. У прогресуванні хвороби беруть участь також інші ендокринні зміни регуляції водного обміну, зокрема, гіперпродукція альдостерону.

**Хвороба Іценко-Кушінга (ХІК)** – одне з надважких нейроендокринних хвороб, в основі патогенезу якого лежить

порушення регуляторних механізмів, що контролюють гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему. Захворювання частіше розвивається у віці від 20 до 40 років, але зустрічається і у дітей та у людей старше 50 років. Жінки хворіють в 5 разів частіше чоловіків.

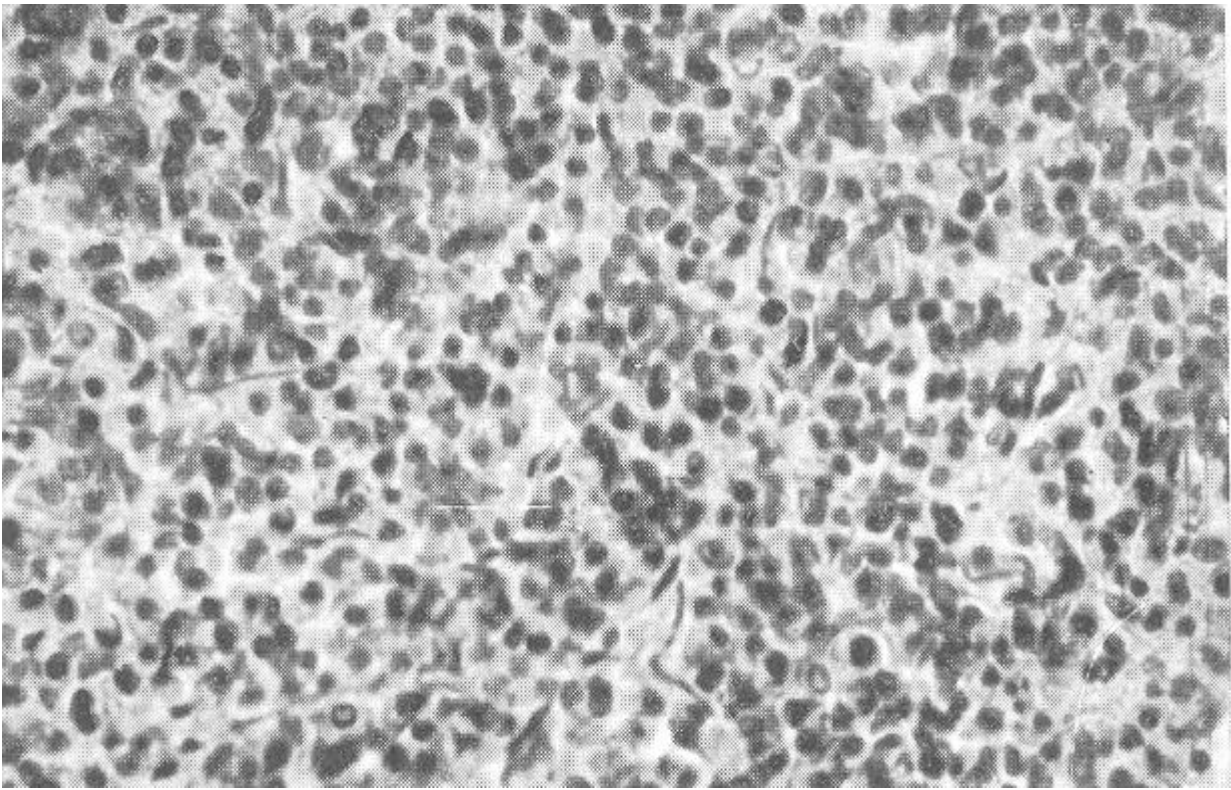
У 1924 р. радянський невропатолог Іценко Н.М. з Воронежа повідомив про двох хворих з ураженням проміжтково-гіпофізарної ділянки. Американський хірург Гарвей Кушинг в 1932 р. описав клінічний синдром під назвою "гіпофізарний базофілізм". Від хвороби Іценко-Кушинга слід відрізнити синдром Іценко-Кушинга. Останній термін застосовують у випадках пухлин наднирника (доброякісної або злоякісної) або ектопірованої пухлини різних органів (бронхів, тимуса, підшлункової залози, печінки).

Причиною патологічного процесу є поразки гіпоталамо-гіпофізарної системи, базофільна аденома, що виходить з ацидофільних або головних клітин гіпофіза. У клінічній практиці зустрічаються випадки розвитку хвороби Іценко-Кушинга при енцефаліті, арахноенцефаліті, травматичному пошкодженні черепа та інших органічних захворювань ЦНС. Описані випадки хвороби Іценко-Кушинга при бронхогенному раку, раку виличкової, щитоподібної та підшлункової залоз, матки і яєчників, після пологів або у клімактеричному періоді. Розвитку захворювання може передувати черепно-мозкова або психічна травма, однак у половини хворих з'ясувати причину не вдається. Є посилення на генетичні фактори. Причиною синдрому Іценко-Кушинга є доброякісна аденома (в 15 % випадків) або злоякісна пухлина (5%) кори наднирників.

Патогенетичною основою хвороби Іценко-Кушинга є зміни в механізмі контролю секреції АКТГ. Внаслідок зниження дофамінової активності, що відповідає за гальмуючий вплив на секрецію КРГ і АКТГ та підвищення тону серотонінергічної системи, порушується механізм регуляції функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і добовий ритм секреції КРГ-АКТГ-кортизолу; перестає діяти принцип "зворотного зв'язку" з



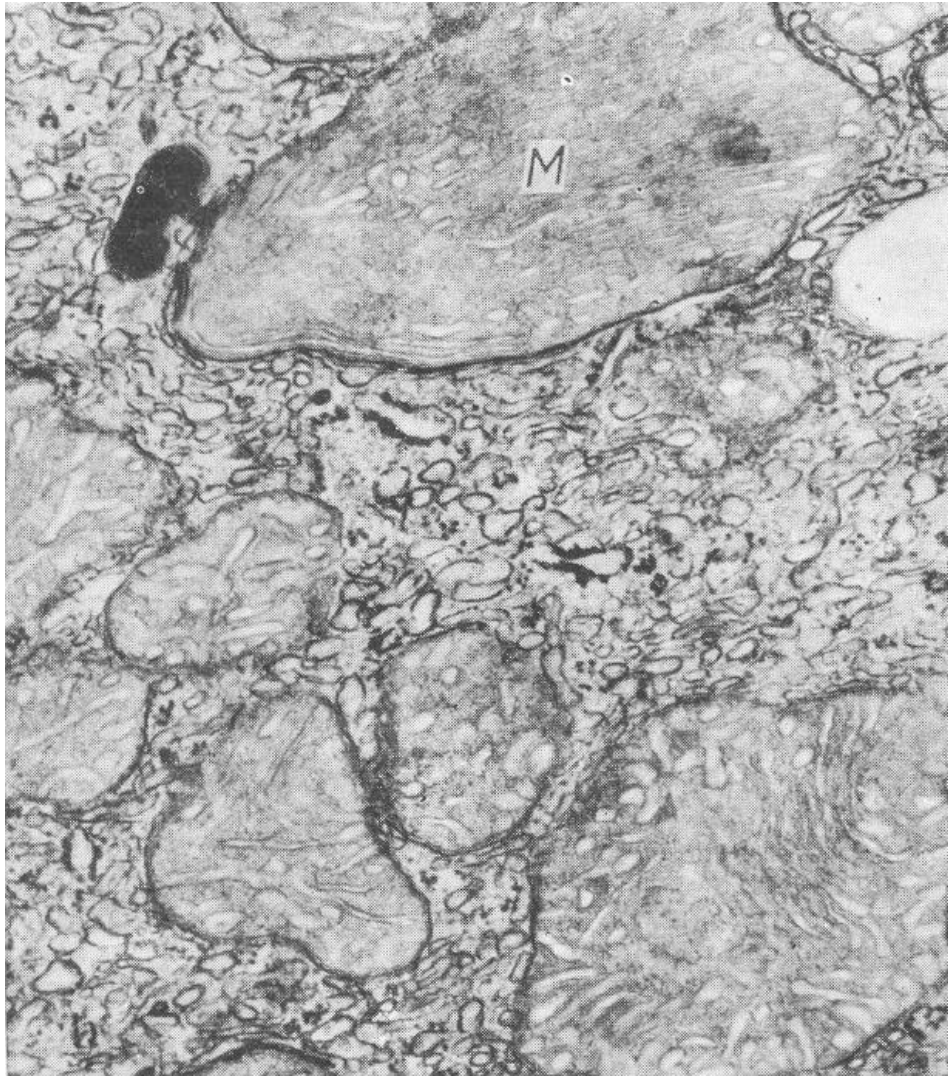
одночасним підвищенням рівня АКТГ і кортизолу; пропадає реакція на стрес-підвищення кортизолу під дією інсулінової глікемії.



**Мал. 15.** Базофільна аденома передньої частки гіпофіза при гіпофізарній формі синдрому Іценко – Кушинга. Зб. 280.

В більшості випадків виявляються аденоми гіпофіза. Макроаденоми зустрічаються у 10% хворих, у інших - мікроаденоми, які не виявляються за допомогою звичайної рентгенографії турецького сідла і можуть бути виявлені тільки за допомогою комп'ютерної томографії при хірургічній діагностичній аденектомії (у невеликої частини хворих пухлин не знаходять, а при гістологічному дослідженні виявляють гіперплазію базофільних клітин гіпофіза).

Пухлинні клітини віддалених аденом гіпофіза при хворобі Іценко-Кушинга дають позитивну імунноцитохімічну реакцію на АКТГ, ліпотропін, ендорфін, МСГ і мет-енкефалін.



**Мал.16.** Електроннограма клітини пучкової зони кори наднирника хворого, який оперований з приводу хвороби Іценко-Кушинга. М – величезні неправильної форми мітохондрії з порушеною структурою крист. Зб. 44 000.

В даний час остаточно не доведено, чи є пухлини гіпофіза при хворобі Іценко-Кушинга первинною поразкою гіпофіза або їх розвиток пов'язано з порушенням різних відділів ЦНС. Проймовірність центрального походження аденом свідчить порушення ритму секреції не тільки АКТГ і кортизолу, але й СТГ і пролактину, резистентність до екзогенних кортикостероїдів, а також відсутність 3 і 4 стадії у фазі повільного сну; проти цього - відновлення добової секреції АКТГ і кортизолу після видалення пухлини гіпофіза у значної кількості хворих. Більшість АКТГ-секретуючих аденом

локалізуються в передній частці гіпофіза (60%), решта - в задній і середній її частках.

В основі патогенезу хвороби Іценко-Кушинга лежить як підвищення секреції АКТГ гіпофіза, так і виділення кортизолу, кортикостерону, альдостерону, андрогенів кори наднирників. Хронічна тривала кортизолемія призводить до розвитку симптомокомплексу гіперкортицизма.

Порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових взаємин при хворобі поєднуються зі зміною секреції інших тропних гормонів гіпофіза. Значно зменшується секреція соматотропного гормону, знижується рівень гонадотропнів та ТТГ, а пролактину підвищується.

Атрофія м'язової тканини і поява червоних смуг на шкірі живота, стегон пов'язані з порушенням білкового обміну. Атрофічні процеси зачіпають поперечносмугасту мускулатуру і особливо помітні в м'язах верхніх і нижніх кінцівок. При дослідженні м'язової тканини виявляються виражені пошкодження мітохондрій.

Характерні для хвороби Іценко-Кушинга почервоніння, похмурість, витончення і сухість шкірних покривів пов'язані як з поліцитемією, так і з атрофією шкіри, що викликана підвищеним катаболізмом і зниженням синтезу колагену, що призводить до просвічування капілярів. Витончення шкіри і швидке відкладення жиру призводить до появи смуг розтягування. Вони виявляються у 77% хворих і зазвичай виникають одночасно з іншими симптомами і є досить характерними для цього захворювання.

Дія в організмі надлишку основного кортикостероїду кортизолу - полягає в тому, що з порушенням ферментних систем прискорюються процеси дисиміляції і дезамінування амінокислот. Результатом цих процесів є збільшення швидкості розпаду білків і уповільнення їх синтезу. Порушення білкового обміну призводить до збільшення виділення азоту з сечею, зниження рівня альбумінів.

Характерним симптомом хвороби є м'язова слабкість, яка пояснюється дистрофічними змінами м'язів і гіпокаліємією. Гіпокаліємічний алкалоз пов'язаний з дією глюкокортикоїдів на

електролітний обмін. Гормони сприяють затримці натрію в організмі, що призводить до виведення солей калію. Вміст калію в плазмі, еритроцитах, в м'язовій тканині і м'язі серця значно знижується.

Патогенез артеріальної гіпертензії при хворобі Іценко-Кушинга складний і недостатньо вивчений. Незамінну роль відіграє порушення центральних механізмів регуляції судинного тону. Важливе значення мають також гіперсекреція глюкокортикоїдів з вираженою мінералокортикоїдною активністю, зокрема кортико-стерону і альдостерону. Порушення функції системи ренін-ангіотензин призводить до розвитку стійкої гіпертонії. Тривала гіперпродукція кортизолу веде до збільшення реніну, що бере участь в утворенні ангіотензину-1 і викликає підвищення АТ. Втрата калію м'язовими клітинами викликає зміни судинної реактивності і підвищення судинного тону. Певну роль у патогенезі гіпертонії відіграє також потенціювання глюкокортикоїдами ефекту катехоламінів і біогенних амінів, зокрема серотоніну.

У патогенезі остеопорозу при хворобі Іценко-Кушинга велике значення належить катаболічній дії глюкокортикоїдів на кісткову тканину. Маса власне кісткової тканини, а також вмісту в ній органічної речовини та її компонентів (колагену, мукополісахаридів) зменшується, активність лужної фосфатази падає. В наслідок збереження маси і порушення структури білкової матриці знижується здатність кісткової тканини фіксувати кальцій. Значна роль у виникненні остеопорозу належить зменшенню абсорбції кальцію в ШКТ, що пов'язане з гальмуванням процесів гідроксилювання кальцеферолу. Руйнування білкових компонентів крові і вторинна демінералізація призводить до остеопорозу. Виведення великої кількості кальцію нирками викликає нефро-кальциноз, утворення каменів у нирках, вторинний пієлонефрит і ниркову недостатність. Порушення вуглеводного обміну при хворобі Іценко-Кушинга супроводжується підвищенням функцій клітин підшлункової залози.

**Акромегалія і гігантизм.** *Акромегалія* - захворювання, що обумовлене надлишковою продукцією соматотропіну. Виявляється у посиленні зростання скелету, органів і тканин. Акромегалія вперше описана П'єром Марі (1886). Це найбільш часте захворювання аденогіпофіза, часто зустрічається серед чоловіків і жінок, переважно в зрілому віці (30-50 років). При підвищенні продукції соматотропіну у дітей, коли ще не закриті зони росту, відбувається пропорційне зростання кісток, органів і тканин (гігантизм). Акромегалія і гігантизм розглядаються як захворювання однієї природи, як вікові варіанти одного і того ж процесу.

У зв'язку з поступовим розвитком, захворювання може тривалий час протікати приховано, тому іноді встановити справжню його причину важко. Описані випадки розвитку захворювання після травми, інфекції, після вагітності і у клімактеричному періоді. Особливо велике значення має інфекційний процес в гіпоталамусі. Чи є перераховані фактори причинами або тільки, що провокують - стверджувати не можна. В останні роки важливе місце відводяться генетичним факторам, що підтверджується наявністю сімейної форми акромегалії.

В основі патогенезу лежить підвищена продукція соматотропіну ацидофільними клітинами аденогіпофіза на основі ацидофільної аденоми гіпофіза. Крім типової і найбільш частоті локалізації в області турецького сідла, аденома може розвиватися з ембріональних зачатків гіпофіза і розташовуватися на задній частині горла або в клиноподібній кістці. Значно рідше надмірне утворення соматотропіну обумовлено не аденоматозом, а дифузною гіперплазією ацидофільних клітин. Гіперфункція аденогіпофіза може бути пов'язана з первинною поразкою гіпоталамуса.

Основний метаболічний ефект соматотропіну зводиться до посилення синтезу білка. При його гіперсекреції спостерігається посилення анаболічних процесів, що проявляються інтенсивним зростанням кісток скелета, збільшенням об'єму м'язів і внутрішніх органів (спланхомегалія).

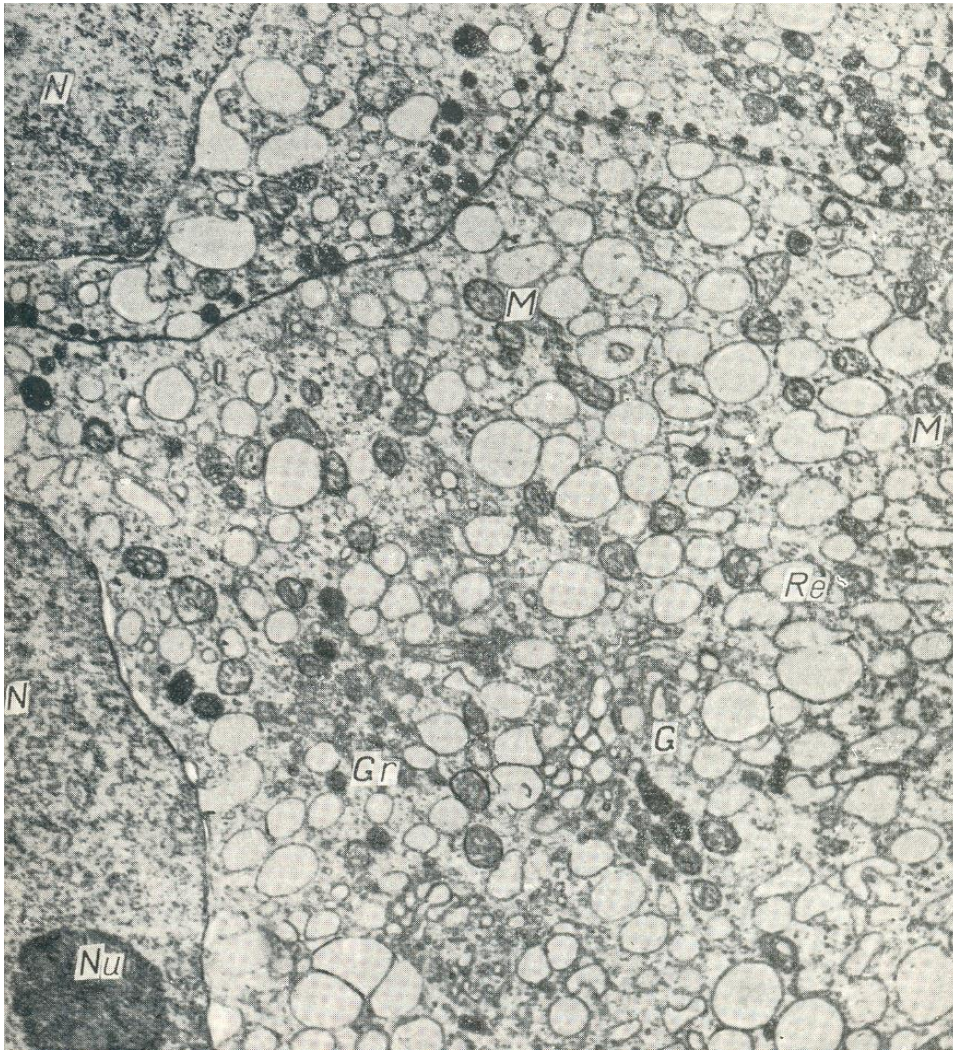
Ззовні ацидофільна аденома покрита порівняно щільною сполучнотканинною капсулою і сама пухлина має еластичну консистенцію.

При мікроскопічному дослідженні можна бачити, що паренхіма пухлини складається переважно з дистрофічно змінених ацидофільних клітин. Місцями зустрічаються також головні і хромофобні клітини гіпофіза. Описані випадки, коли типова клінічна картина акромегалії спостерігається при ацидофільній, базофільній, хромофобній і змішаних ацидофільно-хромофобних доброякісних пухлинах аденогіпофіза.

При електронномікроскопічному вивченні ацидофільної аденоми гіпофіза визначаються два типи ацидофільних клітин. В клітинах першого типу ядро має численні вп'ячування і містить одне або два ядерця. Мітохондрії округлої або подовженої форми містять багато крист. Гранули помірної електронної щільності розміщуються в одному з полюсів клітини. Апарат Гольджі, як правило, розвинений досить слабо.

В клітинах другого типу гранул менше, але вони оточені мембраною, причому між мембраною і центральним ядром гранули є світла зона. Апарат Гольджі в цих клітинах виражений чітко. Як відмічають автори, ендоплазматичний ретикулум як в першому, так і в другому типі клітин має везикулярну будову, причому зустрічаються фігури із зігнутих мембран.

В хромофобній аденомі гіпофіза виявляються клітини, які містять невелику кількість гранул з відносно низькою електронною щільністю. Розміри цих гранул коливаються. Ендоплазматичний ретикулум представлений окремими мембранами, серед яких вільно розміщуються рибосоми. Мітохондрії частіше мають подовжену форму з подовженими кристами, ядро містить глибокі вп'ячування. Обмежувальна клітинна мембрана хвиляста і утворює численні відростки (мал. 17).



**Мал. 17. Електроннограма клітин хромофобної аденоми гіпофіза.** Різна ступінь інтрацелюлярних інкреторних гранул навколо апарату Гольджі (G), N-ядро, Nu-ядерце, Re-ендоплазматичний ретикулум, M-мітохондрії, Gr-гранули. Зб. 11 000

Серед поліморфних клітин пухлини часто виявляються лейкоцитарні запальні інфільтрати, в них відмічається значна кількість полінуклеарів. Синусоподібні тонкостінні капіляри і дрібні судини переповнені кров'ю. В слаборозвиненій сполучно-тканинній основі часто зустрічаються невеликі дифузні ділянки крововиливів. Іноді спостерігаються масивні спонтанні крововиливи в паренхіму аденоми гіпофіза, які утворюють порожнини, що заповнені кров'ю.

На початку захворювання можлива надлишкова продукція інших тропних гормонів гіпофіза: тиро, гонадо- і кортикотропіну, пролактину, з чим пов'язують підвищення функції периферійних ендокринних залоз - статевих, щитоподібної та наднирників. По мірі росту пухлини гіперфункція аденогіпофіза замінюється гіпофункцією, що призводить до недостатності периферійних ендокринних залоз. При пухлині значних розміром (3-5 см у діаметрі) з'являються симптоми підвищеного внутрішньочерепного тиску. Описані випадки швидко прогресуючого перебігу захворювання, причина - злоякісна аденома гіпофіза. Поряд з інтенсивним ростом пухлини досить рано розвиваються метастази в кістках черепа, грудній клітці, хребетному стовпі.

*Гігантизм* (від грец. гігантос - велетень) характеризується прискореним пропорційним збільшенням підлітків, тобто осіб з фізіологічним зростанням, що продовжується. При гігантизмі зростання перевищує верхні межі норми, що характерні для даної статі та віку. Патологічним прийнято вважати зріст 2 м у чоловіків і 1,9 м у жінок. В основі захворювання лежить надмірна секреція соматотропіну. Зустрічається переважно серед хлопчиків у препубертатному і пубертатному періоді.

Так само, як і при акромегалії, основною причиною гігантизму є ацидофільна аденома гіпофіза, що виробляє надлишок соматотропіну. Гігантизм супроводжується гіперплазією ацидофільних клітинних елементів або склеротичних змінах в стромі гіпофіза. При цьому, елементи сполучної тканини, які розрослися приводять до атрофічних змін у паренхімі. Серед інших причин відзначають інфекцію, травму, крововиливи, що приводять до гіперплазії ацидофільних, рідше хромофобних клітин.

Надмірна продукція соматотропіну сприяє інтенсивному епіфізарному зростанню кісток. У зв'язку з тим, що в підлітковому періоді окостеніння епіфізарних хрящів не закінчено, відбувається надлишковий ріст кісток у довжину. Стимулюючий вплив соматотропіну поширюється і на м'які тканини, а також на внутрішні органи.



## Надниркові залози - основний ефектор стресу

Парні надниркові залози являють собою унікальний гормоноутворювальний комплекс, в якому злилися в функціональній єдності кора, яка має мезодермальне походження і мозкова речовина - деривативи ектодерми нервового гребеня.

У нижчих хребетних ці утворення роз'єднані в організмі. Кіркова речовина представлена інтерреналовою тканиною, а мозкова - парагангліями. Параганглії, як скупчення хромафінних клітин, які, як відомо, належать до АПУД-системи, виявляються й у людини. Але тільки у вищих хребетних, зокрема, у птахів і ссавців, відбувається анатомічне зближення цих тканин, які тісно взаємодіють при інтегральній відповіді організму на стресори. У птахів вони перемішані у вигляді тяжів клітин в загальному органі. У ссавців один з парагангліїв - paraganglion suprarenale - виявляється всередині футляра з кіркової речовини.

Як наслідок колишньої філогенетичної відособленості інтерреналової тканини, у ссавців зустрічаються її скупчення, які анатомічно локалізовані поза наднирника і здатні забезпечувати ектопічну секрецію кортикостероїдів.

Наднирники можна уподібнити якимсь "циліндрам" стресорного двигуна. Дж. Бекстер ще в 1948 р. встановив, що лівий і правий наднирники функціонують асинхронно. Їм було, показано, що максимуми мітотичної активності адренкортикоцитів в лівому і правому наднирниках знаходяться в протифазах. Враховуючи це, можна вважати, що і секреторна діяльність цих органів неодночасна, так як у більшості ендокринних органів, як це показано М. Павликовські (1982), максимуми проліферативної активності збігаються з мінімумами секреторної.

Своєрідна морфологія наднирників, які оточені з поверхні сполучнотканинною капсулою і містять у кірковій речовині три концентричні зони - клубочкову (складає 10-15% товщини кори і найбільш мітотично активну), пучкову (80% товщини кори) і сітчасту (на частку якої припадає 5-10% товщини кори і найбільшу

кількість апоптотичних тілець) - здавна давала підставу для незвичайних припущень, що стосуються онтогенезу і гістофізіології цих ендокринних залоз.

Одна з найоригінальніших гіпотез стверджує, що, на відміну від інших органів, наднирники ростуть всередину. Ця ідея належить до класичних і запропонована ще в IX столітті А. Готтшо і А. Достоевським (1883). Згідно з даним уявленням, бластема або камбіальний шар наднирника знаходиться під капсулою. Її фібробласти весь час трансформуються і дають початок новим адренкортикоцитам. Розмножуючись, клітини коркової речовини відтискуються до центру, набувають під впливом різних регуляторів нових властивостей і переходять в клітини клубочкової, пучкової, а потім - і сітчастої зон, відповідним чином змінюючи свої біосинтетичні потенції. Зрештою вони, дегенерують у внутрішній частині *zona reticularis*. Пізніше Є. В. Строганова і А. К. Носов показали, що недиференційовані клітини капсули можуть брати участь в утворенні справжніх аденом кори наднирника, приймаючи стероїдогенні потенції.

Авторадіографічні дослідження Ж. Бертола (1980) який простежив центрипетальну міграцію адренкортикоцитів, і, особливо, цікаві досліди Д. Терлея (1982), який отримав *in vitro* з фібробластів капсули наднирника справжні стероїдопродукуючі клітини під впливом великих доз АКТГ, несподівано підтвердили пріоритет однієї з найстаріших теорій гістогенезу наднирника перед більш новими.

Більш того, розвиток електронномікроскопічних досліджень дав підставу для ще більш радикального і далекого від ортодоксальної гістології погляду на гістогенез надниркових залоз.

На межі кіркової і мозкової речовини, яка традиційно вважалася поділом двох абсолютно різних тканин, виявилися змішані клітини, які мають як ультраструктурні ознаки адренкортикоцитів (округлі великі везикулярного типу мітохондрії, гладенькі невеликі везикулярні елементи ендоплазматичного ретикулула, ліпідні включення), так і особливості хромафінних

клітин (дрібні подовжені мітохондрії з пластинчастими кристами, ендоплазматичний ретикулум у вигляді коротких сплюснених каналців, характерні секреторні гранули хромафіноцитів). Вперше їх виявили О. Єранке і Л. Ханінен (1960), а незабаром Дж. Барскі і співавтори (1961) довели, що ці клітини зберігають свій унікальний фенотип і в культурі тканини. Шляхи стероїдогенезу в корі наднирників є змішаними елементами. Дуже ймовірно, що змішані клітини, за своєю природою, перехідні. Це означало б, що, побувавши в ретикулярній зоні, адренкортикоцити можуть потім перетворюватися в хромафінні клітини, які і є наступною стадією їх існування.

Свого часу ці спостереження викликали справжній шок і такий авторитет гістології, як Дж. Родін (1971) намагався пояснити, що елементи ультраструктури одних клітин переносяться у вигляді артефакту в інші клітини на лезі мікромомного ножа!

В даний час нейросекреторні клітини вже не вважаються унітарними за своїм походженням, а факти, що відображають здатність клітини широко користуються наявними генетичними програмами і сприймаються набагато спокійніше.

Мозкова речовина наднирників представлена хромафінною тканиною, яка відкрита Н. Вюльпіаном (1856) по здатності фарбуватися у зелений колір солями заліза. Хромафінні клітини названі так за свою спорідненість до солей хрому, що обумовлено присутністю катехоламінів. У людини вони є, окрім медулярного шару наднирників, в парагангліях, поблизу симпатичних стовбурів і в стінці великих судин (прикладом є найбільші з них - каротидні тіла, підключичні тіла, яремні клубочки і аорто-легеневі тіла), а також у вигляді окремих клітин по ходу вегетативних нервів і в автономних гангліях. У плода і дітей перших 3-4 місяців життя хромафінна тканина особливо розвинена і утворює дуже великі парааортальні ганглії - органи Цукеркандля, які локалізовані в бурому жирі поблизу місця відгалуження нижньої брижової артерії.

Особливий розвиток у наднирників має кровообіг. Частина артеріальної крові що надходить від гілок ниркових і

діафрагмальних артерій і навіть аорти, йде прямо в капіляри кіркової речовини, а потім переходить у капіляри мозкової, але більша її частина проходить по перфоруючих судинах від капсули прямо в мозкову речовину (Грип, Дін, 1949). Побувавши в його синусоїдах і прийнявши продукти секреції мозкової речовини, частина венозної крові може потрапляти назад, у синусоїди кіркової речовини через анастомози. Припускається, що це створює додаткові можливості для координації при стресі продукції катехоламінів і кортикостероїдів, а градієнт гормональних ефектів, що створюється в судинах, бере участь у диференціюванні зон кори наднирника.

Кіркова речовина наднирників захоплює з крові ліпопротеїди низької щільності і утилізує наявний у складі ліпопротеїдних частинок холестерин для вироблення стероїдних гормонів. При необхідності, втім, адренкортикоцити здатні і самі виробляти холестерин з активних залишків оцтової кислоти. За вмістом холестерину наднирник поступається лише мозку. В наднирниках холестерин повністю етерификований. Для стероїдогенезу в цих органах необхідно окислення холестеринпохідних, а це вимагає високої інтенсивності перекісних процесів і, для реактивації окислювальних систем, високого вмісту і швидкого кругообігу вітаміну С (до піввідсотка ваги наднирників представлено цим вітаміном!). Аскорбінова кислота витрачається при стероїдогенезі і, до впровадження більш точних методів, її кількість в наднирниках навіть вимірювали, щоб оцінити їхню функцію. Адаптогенна дія великих доз вітаміну С, безсумнівно, пов'язана з його важливою роллю в корі наднирників.

Холестерин перетворюється в стероїдогенних клітинах в 5-прегненолон за участю P450-залежного мікросомального ферменту, який відщеплює його бічний ланцюг і окислює залишок.

В клубочковій зоні 5-прегненолон перетворюється ферментом  $3\beta$ -гідроксистероїдде-гідрогеназою в прогестерон. Мікросомальна P450C21-гідроксилаза перетворює його в 11-дезоксикортикостерон, а мітохондріальна P45011 $\beta$ -гідроксилаза далі переводить останній

в кортикостерон. Потім утворюються 18-оксикортикостерон та його 18-кетопохідне альдостерон. Альдостерон виводиться з сечею в кров у кількості до 400 мкг за добу, винятково, клубочковою зоною і є важливим мінералокортикоїдом.

Крім нього, клубочкова та інші зони можуть вивільняти в кров невелику кількість інших мінералокортикоїдних стероїдів - 11-дезоксикортикостерона і 18-оксиальдостерона. Мінералокортикоїди відрізняються здатністю зв'язуватися з кортикостероїдними рецепторами I типу в цитоплазмі клітин-мішеней, що дозволяє їм затримувати в організмі натрій і воду та посилювати виведення калію. Це основні регулятори об'єму позаклітинної рідини. При стресі, особливо, викликаному серйозними травмами, саме мінералокортикоїдний ефект, а також вазопресин, сприяють реакції збереження позаклітинної води і натрію. Разом з натрієм затримується бікарбонат, а посиленому виведенню підлягають калій, фосфат і катіони водню, що сприяє позаклітинному алкалозу.

В клітинах пучкової зони прогестерон метаболізується інакше. Він, як і 5-прегненолон, переходить в 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон за участю P450C17 $\alpha$ -гідроксилази (P450C17 $\alpha$ ), а потім P450C21-гідроксилаза переводить 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон в 11-дезоксикортизол. Під впливом P450C11 $\beta$ -гідроксилази, з даного стероїду формується кортизол (він же - гідрокортизон), основний глюкокортикоїд людини, що надходить у кров, в звичайній обстановці, в кількості до 30 мг щодоби. Кортикостерон має більш слабку глюкокортикоїдну активність і виділяється в кров (до 4 мг/добу). Однак, у кортикостерону є також відчутна, порівняно з кортизолом, мінералокортикоїдна активність, хоча й набагато слабша, ніж у альдостерону. У людини в кров виділяються також невеликі кількості кортизону. Глюкокортикоїди виробляються не тільки пучковою, але й сітчастою зоною. У свою чергу, не тільки сітчаста, але і пучкова зона виділяє статеві стероїди.

Біохімічні ефекти глюкокортикоїдів здійснюються через внутрішньоклітинний стероїдний рецептор II типу і складають основу стресорної адаптації.

В клітинах сітчастої і внутрішньої частини пучкової зон кори наднирників осіб обох статей здійснюється і ще один ланцюг перетворень стероїдів. При цьому, прогестерон перетворюється в 17- $\alpha$ -оксиформу, а останній - у 4-андростен-3,17-діон (конвертує андростендіон) в 11 $\beta$ -оксі-4-андростен-3,17-діон (11-гідроксіандростендіон), що мають слабку андрогенну активність. Паралельно, частина прегненолона перетворюється в 17 $\alpha$ -оксиформу, а потім - в дегідроепіандростерон і, пізніше - в 4-андростен-3,17-діон. Кількісно, головний наднирковий андроген дегідроепіандростерон (до 30 мг на добу). Він виробляється як у вільному вигляді, так і у формі сульфату і являє собою андроген, що в 5 разів менш активний, ніж тестостерон. Кора наднирника виділяє також трохи андростендіону і 11-гідроксиандростендіона.

В периферійних тканинах, головним чином, в печінці, а також у самому наднирнику, дегідроепіандростерон і андростендіон можуть перетворюватися в найбільш сильний андроген - тестостерон. Один з метаболітів андрогенів - 5 $\beta$ -андростерон - відомий як етіохолоналон і здатний стимулювати лихоманку і печінкову відповідь гострої фази, претендуючи таким чином на роль одного з передбачених Г.Сельє "прозапальних стероїдів". Сітчаста зона наднирників осіб обох статей виділяє в незначних кількостях і естрогени. Прогестерон також виводиться в кров, причому, вочевидь, клітинами всіх трьох зон кори. Адаптогенна дія прогестерону на організм вагітної жінки добре відома. Не виключено, що цей потужний стероїд, незважаючи на його малі кількості в наднирковому секреті, має значення і при стресорній адаптації.

Надниркові андростероїди діють на андрогенний рецептор і беруть участь у формуванні чоловічих вторинних статевих ознак. І у чоловіків, і у жінок вони мають відношення до формування лібідо, агресивності, домінантної поведінки і анаболічних ефектів, особливо, в м'язах. В контексті теми стресу, надзвичайно цікаві дані про участь надниркових андрогенів у стресорній адаптації і в індивідуальних особливостях відповіді на стрес. Справа в тому, що

дослідження на павіанах-гамадрилах показали що лідерські якості мавп та їх ієрархічне положення в стаді визначаються нюансами стероїдогенезу при стресорній відповіді. Рядові самці і самки відповідали на стресори активацією продукції глюкокортикоїдів. Однак, так звані  $\alpha$ -самці, тобто "вожді" мавпячих співтовариств, як виявилось, здатні, на загальному глюкокортикоїдному тлі, відповідати на стресори викидом в кров досить істотних кількостей андрогенів (А. А. Лешнер, 1978, Н. П. Гончаров і співавтори, 1979).

Взагалі, при стресі продукція гонадотропних гормонів гіпофіза і гонадоліберинів гіпоталамуса знижується. Це проявляється у більшості ссавців у вигляді етологічного феномена Ропарця - статева поведінка одного самця пригнічується, а стресорна активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникового комплексу активізується через амигдало-гіпоталамічні зв'язки феромонами іншого самця (Е. О. Уілсон, 1975). Тобто, більшості самців не до розмноження в хвилину небезпеки. Лідери тварин спільнот у приматів, як видно, є виключення з цього правила. Справа в тому, що гонадотропні гормони (ЛГ, ФСГ) слабо впливають у приматів і людини на андрогеноутворення в наднирниках. Набагато важливіше для цього процесу тропний ефект АКТГ. Лідерські потенції  $\alpha$ -самців, вочевидь, засновані на посиленій дії АКТГ на утворення надниркових андрогенів, що може бути пов'язане з феромоновими нюховими сигналами, що впливають на поведінку інших членів спільноти.

Можна сказати, що панують у хвилини небезпеки ті, хто знаходить в ній "смак". Більш висока продукція тестостерону при стресі у лідерів поєднується з меншою, ніж у переможених або підлеглих тварин, глюкокортикоїдною і катехоламіною відповіддю, з домінуючою поведінкою і здатністю до осмислених наступальних дій в стресовій обстановці (Р. Е. Вейсфельд, 1982). Етологічні дані про зв'язок андрогенової відповіді при стресі з домінуючою поведінкою були з успіхом використані в практиці військової медицини для тестування і відбору військовослужбовців

на посади молодших командирів (Л. Кройц, Л. Роуз, Дж. Дженнінгс, 1972).

Виявилося, що відчуття страху і рівень стресу у бойових діях у військовослужбовців мінімальні в тому випадку, якщо їх службове становище і неформальне ієрархічне місце в колективі збігаються (П. Бурне, 1971). Вище вже вказувалося, що надлишок андрогенів прискорює лобово-тім'яне облісіння у чоловіків. У зв'язку з цим цікаво, що В. С. Єфроїмсон, вивчаючи фотографії геніїв і політичних лідерів різних епох, виявив серед них незвичайно високий відсоток "високочоліх" (1982). Якщо ми розглянемо зображення хоча б героїв однієї тільки вітчизняної історії ХХ століття, не залишиться сумнівів, що ввічливий термін "високолобість" в даному випадку включає і носіїв раннього андрогенного облісіння. З точки зору екології ссавців, лідерські лисини цілком можуть відображати унікальні поведінкові особливості їх носіїв, які проявляються у стресовій ситуації.

На думку Т. А. Взута і співавторів (1979), андрогени наднирників мають суттєве значення для подолання наслідків стресорної активації катаболічних процесів. Вони необхідні для фізіологічного виходу з стресу без дистресу, з активацією відновлювально-анаболічних механізмів, особливо при хронічних та повторних стресах.

В цілому кори наднирників виділяє в кров не менше 50 гормонально активних стероїдів.

Тепер про секреторні функції хромафінної тканини наднирників. За межами мозкової речовини наднирників, синаптичними передачами симпатичних нейронів служать норадреналін (НА) і дофамін. Мозкова речовина наднирників здатна їх виробляти, особливо, у плода, в якого норадреналін - основний катехоламін стресу. Але різко головним катехоламіном в секреті цього відділу надниркових залоз у дорослих є адреналін. У щурів, навіть новонароджених, адреналінові клітини в мозковій речовині наднирників становлять 75%. Це відбувається через велику активність в мозковій речовині наднирників (але не в інших



парагангліях) ферменту фенілетаноламін-N-метилтрансферази, що перетворює норадреналін в адреналін. Адреналін - головний агоніст  $\beta$ -адренергічних рецепторів, а норадреналін впливає, в основному, на  $\alpha$ -адренорецептори. У зв'язку з цим, їх дія при стресі неідентична.

Мозкова речовина наднирників виробляє і нейропептиди - нейротензин, мет-енкефалін і  $\beta$ -ендорфін. ПОМК експресується в самих хромафіних клітинах і може надходити сюди з гіпофіза для протеолітичної обробки. У хромафіних клітинах можна також виявити присутність нонапептидів, речовини P, нейропептида Y, динорфіна, ВІІІ і бомбезина.

При сильному стресі рівень катехоламінів у крові зростає в 4-5 разів. Родовий стрес призводить до абсолютно максимального значенням концентрації катехоламінів. При важких травмах зареєстровані концентрації адреналіну - 50, а норадреналіну - в 20 разів вище норми (Ф. Хокер, 1988).

Розглядаючи регулювання відповіді наднирників при стресі, треба визнати, що їх кіркова речовина не має секреторної іннервації і представляє приклад органу, головна функція якого регулюється виключно гуморальним шляхом (М. С. Кахана, 1968). Разом з тим, регуляція діяльності мозкової речовини, головним чином, нервова і опосередкована холінергічним симпатичним сигналом. Тут ми знову бачимо, що в наднирнику, прямо таки, живе єдність протилежностей.

Нервовий шлях, який активує хромафіноцити, починається в гіпоталамусі і проходить через ретикулярну формацію, спинний мозок, сонячне сплетіння. Секреторні гілки малого черевного нерва іннервують хромафіноцити і стимулюють їх секрецію, причому волокна, що доходять до мозкової речовини є постгангліонарними.

Нейрони другого порядку в цьому симпатическому шляху не сконцентровані в окремому вузлі, а розпорошені, згідно напрямку їх ембріональної міграції, по всій його довжині - від симпатичного стовбура і до самої мозкової речовини (В. І. Ільїна, 1946). Досягаючи наднирників парасимпатичні гілки блукаючого і

діафрагмального нервів, вочевидь, передають вазомоторні імпульси і не є секреторними. Гуморальні фактори мають для секреції катехоламінів при стресі допоміжне значення. Кортикостероїди, при тривалому підвищенні їх рівня в крові, яка відтікає від кори наднирників, можуть підвищувати синтез ферменту тирозин-гідроксилази і стимулювати тим самим продукцію катехоламінів, потрапляючи в мозкову речовину через внутрішньонадниркові анастомози судинних систем кортикальної і медулярної частин органу.

Для клубочкової зони кори наднирників основними стимуляторами є наступні:

- ангіотензин II і, меншою мірою, ангіотензин III, є найбільш потужними мітогенними і тропними факторами для клубочкової зони кори наднирників (Р. Дж. Нассдорфер і співавт., 1983). Ангіотензини утворюються з плазмового попередника ангіотензиногену, який перетворюється в активну форму ферментом реніном, що в основному формується з прореніну в апудоцитах *macula densa* нирок. Ренін, а відповідно, і ангіотензини продукуються, у свою чергу, у відповідь на симпатичний норадреналовий нервовий сигнал, зниження тиску і втрату натрію, перехід тіла у вертикальне положення й виділення деяких простагландинів. Надлишок солі, гіпертензія, калій, кальцій і самі ангіотензини з вазопресином в нормі гальмують активність ренін-залежних механізмів. Цей механізм стимуляції мінералокортикоїдної функції є терміновим, так як час півжиття реніну у плазмі не перевищує 15, а ангіотензину 2 хвилини. Ангіотензини беруть участь і в механізмах стресу;

- АКТГ має порівняно слабку тропну і мітогенну дію на клубочкову зону, яка чітко проявляється при його великому надлишку;

- мелатонін і серотонін епіфіза сильно стимулюють продукцію мінералокортикоїдів. Останній викликає також гіпертрофію клубочкової зони (П. Ребуффат і співавт., 1988). До

встановлення природи гормонів шишкоподібної залози мінералокортикотропна активність епіфіза приписувалася гіпотетичному епіфізарному "адреногломерулокортикотропіну (АКТГ)";

- клітини клубочкової зони характеризуються прямою чутливістю до  $K^+/Na^+$  співвідношення. Чим вона більша, тим активніше мінералокортикоїдна секреція;

- мінералокортикотропний ефект виявлений у  $\beta$ -ліпотропіну (А. Гайтон, 1989), вазопресину (вкупі з мітогеною дією на *z. glomerulosa* - Н. Пейє і співавт., 1984), СТГ (Р. Е. Крамер і співавт., 1977),  $\alpha$ -МСГ і  $\gamma$ -МСГ (Дж. П. Уінсон і співавт., 1980).

За деякими даними, існують природні натрийуретичні гормони - передсердний натрийуретичний поліпептид та інші, що є аналогами серцевих глікозидів. Вони зменшують виділення мінералокортикоїдів і є антагоністами їх дії. Дофамін також є блокатором синтезу альдостерону. Продукція мінералокортикоїдів пригнічується і ендогенними опіатами;

- при стресі, відбувається посилення мінералокортикоїдної активності під дією АКТГ, вазопресину і ангіотензинів, синтез яких стимулюється за участю симпатичної нервової системи. Концентрація альдостерону у плазмі в гостру фазу після хірургічних травм зростає в 5-6 разів (Ж. Ле Кезне і співавт., 1985). У фазу виходу зі стресу синтез мінералокортикоїдів зменшується.

Основним стимулятором глюкокортикоїдної секреції служить АКТГ. Крім того, у плода суттєву роль в стимуляції глюкокортикоїдної функції відіграє СТГ (У. П. Деваскар і співавт., 1981), а також  $\beta$ -МСГ. При дуже великих концентраціях катехоламінів у крові останні можуть посилювати продукцію глюкокортикоїдів. Передбачається, що цей ефект може мати значення всередині наднирника, оскільки венозна кров, яка збагачена катехоламінами, потрапляє з медулярної частини органу в кортикальну.

Показана можливість стимуляції продукції глюкокортикоїдів антитілами проти ДНК-протеїда адренкортикоцитів, причому імуноглобуліни проникають в клітинні ядра і стимулюють синтез РНК. Антитіла до ядерного матриксу порівняно мало стимулюють стероїдогенез, але надають мітогенний ефект на клітини пучкової зони (А. Ш. Зайчик і співавт., 1985). Так як антикортико-супрареналові аутоантитіла виявляють у здорових суб'єктів і при деяких формах гіперфункції і гіперплазії наднирників (Д. Петраньї, 1983), то не виключено, що можуть існувати нормальні і патологічні імунологічні механізми стимуляції глюкокортико-стероїдогенезу.

АКТГ надає гострий стимулюючий ефект на продукцію і викид глюкокортикоїдів через поверхневі рецептори і цАМФ-залежний цитоплазматичний посередник. При цьому активується синтез прогестерону з прегненолона і зростає активність  $11\beta$ -гідроксилази. Комплекс рецептора і гормону проникає всередину адренкортикоцитів і надає відстрочений ефект, шляхом активації фосфатиділінозитолових і пептидних посередників та дерепресії синтезу ключових протеїнів стероїдогенезу (А. Дазо, 1983). Підгостри та хронічні морфогенетичні ефекти АКТГ на кору наднирників також вимагають внутрішньоклітинного проникнення гормонорецепторного комплексу і впливу на експресію генів.

Під впливом АКТГ, при потенціюючій дії інших стимуляторів, концентрація кортизолу в крові зростає вже через 5 хв. і досягає максимуму при одноразовому стресуванні до 30 хв., причому рівень глюкокортикоїдів при сильному стресі може підвищитися в 20 разів. Після перелому ноги та її іммобілізації стрес призводить до підвищення рівня глюкокортикоїдів плазми тривалістю не менш 12-14 год.

На продукцію надниркових андрогенів АКТГ надає достатньо виражений стероїдогенний ефект. Додатковим важливим стимулятором продукції статевих стероїдів у кори наднирників може бути пролактин. Під впливом цього гормону збільшується вироблення андрогенів при стресі. Дослідження на добровольцях,

проведені військовими медиками Великобританії, показали адаптогенну роль пролактину при стресах, викликаних участю в маневрах і бойових діях. Не виключено, що описані вище особливості секреції надниркових андрогенів при стресі знаходяться під контролем пролактину.

### **Механізми адаптогенної дії глюкокортикоїдів та катехоламінів при стресі**

Стрес викликає перебудову метаболізму і фізіологічних функцій, що різко підвищує стійкість організму до гострої загибелі. Це демонструється простим і відтворюваним класичним досвідом на лінійних мишах. Попереднє плавання в холодній воді протягом декількох хвилин, що є для гризунів сильним стресом, призводить до значного підвищення резистентності тварини до гострої гіпобаричної гіпоксії, і тварини залишаються в живих до моменту, коли інші, які не зазнали стресування, гинуть від кисневого голодування. Вище вже говорилося про універсальну роль і широке представництво гіпоксії при різних патологічних процесах. Практично, від якої б першопричини не наступала загибель організму, смерть, за визначенням, завжди виражається в стійкому припиненні кровообігу і дихання. Значить, немає гострої загибелі без стану гіпоксії!

Некробіоз окремих клітин теж, найчастіше, проходить через стадію прогресуючої тканинної гіпоксії, незалежно від його першопричини. Не буде великим перебільшенням сказати, що механізм, що готує до патогенної дії гострої гіпоксії, зменшує ймовірність загибелі при дії будь-яких її причин. Тому, не повторюючи даних, наведених вище, ще раз домовимося в підтримку точки зору, що адаптогенний ефект стресу, насамперед, пов'язаний з підвищенням при загальному адаптаційному синдромі стійкості організму до гіпоксії.

Яка ж метаболічна дія гормонів стресу, як антигіпоксантив?

Глюкокортикоїди і катехоламіни викликають в організмі при стресі мобілізацію енергетичних ресурсів. Рівень енерговитрат організму при сильному стресі може перевищити основний обмін в 2 рази. Це зіставляється з перерозподілом ресурсів на користь інсулінонезалежних органів і тканин, найбільш суттєвих для виконання реакції "fight or flight". Енергетичні еквіваленти перекачуються з соматичного відсіку організму в вісцеральний.

Д. Катбертсон (1942) назвав цей процес, що властивий фазам тривоги і резистентності при стресі "відливом", а протилежний процес, наступаючий при фізіологічному завершенні стресу "припливом", з його компенсаторною активацією анаболізму.

Насамперед, це стосується вуглеводного обміну. Надходження глюкози в різні клітини організму регулюється різними білками-переносниками. Тільки частина з них експресується за участю інсуліну, інші ж є інсулінонезалежними. Тому, залежність енергетичного обміну клітин різних органів і тканин від інсуліну неоднакова. Центральна нервова система, наднирники, гонади, сітківка, еритроцити поглинають глюкозу з плазми без будь-якої участі механізмів, що запускаються інсуліном - лише б цього енергетичного субстрату достатньо було в крові. Гепатоцити, клітини нирок, кардіоміоцити - мають як інсулінонезалежні, так і інсулінозалежні (GLUT4) переносники глюкози на своїх мембранах. Тому вони не відчувають депривації глюкози при ослабленні ефективності дії інсуліну, хоча транспорт глюкози в ці органи і інсуліночутливий.

В той же час, скелетні м'язи, сполучна тканина, включаючи її спеціалізовані види, лейкоцити і клітини імунної системи, скелет та інші елементи опорно-рухового апарату, шкіра, органи ШКТ, судинні стінки, кістковий мозок - всі є при поглинанні глюкози високоінсулінозалежними (Ф. Феліг, 1985).

Якби всі клітини організму залежали у своєму енергетичному метаболізмі від інсуліну в рівній мірі, то, ймовірно, такої хвороби, як цукровий діабет не існувало б, оскільки припинення

надходження глюкози в ЦНС, серце, печінку - викликало б негайну загибель.

Глюкокортикоїди і катехоламіни (особливо адреналін) послаблюють дію інсуліну, пригнічуючи його секрецію і діючи як його антагоністи, що призводить до зниження використання глюкози крові інсулінозалежними органами і тканинами. Антиінсулінова дія основних ефektorів стресу підтримується глюкагоном і СТГ, концентрації яких при стресі також зростають. При цьому стимуляторами продукції глюкагону служать симпатичні нервові сигнали і катехоламіни, через  $\beta$ -адренергічні рецептори, а також високий рівень циркулюючих амінокислот, створюваний глюкокортикоїдами.

Це можна охарактеризувати, як гостру конвертовану діабетоподібну перебудову деяких аспектів обміну речовин, необхідну для підтримання пріоритетного постачання глюкози в органи і тканини, що найбільш важливе для захисту від гострої небезпеки.

Звичайно, при цьому цілий ряд органів і тканин, наприклад, імунна система, сідають на голодний глюкозний пайок. Але якщо на Вас напав розлючений тигр, Вам навряд чи допоможе фагоцитоз. Перш ніж виробляться антитигринні антитіла, хижак Вас сам, якщо так можна висловитися, фагоцитуює!

У ситуації гострого стресу організм функціонує у відповідності з сумними реалістичними рядками апостола американського трансценденталізму преподобного Ральф Уолдо Емерсон (1836): Природа даром не дає, Вона лише продає.

Знижується споживання глюкози сполучною тканиною і синтез протеогліканів, включаючи захисні мукопротеїди шлунку. Менше глюкози поглинають адипоцити. Падає і захоплення глюкози м'язами. Але останнє не приводить в умовах гострого стресу до їхньої енергетичної депривації, так як енергетика м'язів, під впливом катехоламінів і глюкокортикоїдів перебудовується на засвоєння глюкози, що звільняється при розпаді м'язового глікогену, а також кетонових тіл і жирних кислот.

Для адекватного енергоутворення в м'язах гігантське значення має сильний глікогенолітичний ефект катехоламінів. Поки в м'язах є глікоген, вони можуть посилювати енергоутворення без посилення захоплення глюкози ззовні. Глікогеноліз активізується під впливом катехоламінів та глюкагону також і в інших тканинах і клітинах – в серці, макрофагах, печінці.

Гіперглікемія "на користь інсулінонезалежних споживачів" при стресі забезпечується ще й тим, що глюкокортикоїди (і меншою мірою - катехоламіни) сильно стимулюють глюконеогенез печінки (в 6-10 разів). Приплив ендогенної глюкози в кров посилюється, насамперед, за рахунок збільшення експресії ферментів глюконеогенезу в гепатоцитах. Крім того, як показано нижче, це залежить від посилення припливу глюкогених амінокислот зі скелетних м'язів.

Цитокіни, взагалі кажучи, перешкоджають цим змінам і викликаній глюкокортикоїдами гіперглікемії. При сепсисі, коли їх кількість в крові катастрофічно зростає, глюкокортикоїди не можуть викликати гіперглікемічну відповідь і часто розвивається гіпоглікемія (Р. Уілмор і співавт., 1980).

Глюкокортикоїди, на відміну від катехоламінів, стимулюють накопичення глікогену в печінці до певного моменту, стримуючи глікогенолітичний ефект своїх партнерів по стресорній регуляції, катехоламінів і попереджаючи виснаження енергоресурсів печінкових клітин. Так як АКТГ служить також інсулінотропним гормоном відносно острівців Лангерганса, при фізіологічному гострому стресі обов'язкові діабетоподібні зміни є минущими (Ф. Д. Мур, 1981) і компенсуються у фазу нормалізації метаболізму.

Вплив глюкокортикоїдів на білковий обмін виражається в активації перетворення глюкогених амінокислот в глюкозу. З метою забезпечення цього процесу, кортизол та його аналоги гальмують синтез білка в скелетних м'язах, сполучній тканині, кістковому мозку, лімфоїдних органах, шкірі, жировій тканині, кістках, особливо, плоских і, в меншій мірі, в довгих трубчастих. При цьому розвивається гіперамінацидемія і негативний азотистий



баланс. В печінці, ЦНС і серці обмеження синтезу білка не відбувається, навпаки, має місце посилення продукції РНК і білків. Зокрема, підвищується синтез скорочувальних білків міокарда, альбуміну і факторів згортання в печінці. Транспорт амінокислот в гепатоцитах активізується, а в інших клітинах гальмується. Це забезпечує характерну для гострої системної адаптації перекидання азотистих еквівалентів з соматичного компартменту організму в його вісцеральний компартмент (Дж. Мейсон, А. Розенберг, 1994). У м'язах при серйозних травмах втрата білка досягає 1% на день. У печінці, серці і мозку білок не втрачається. В гепатоцитах активізується дезамінування і гідроліз. Адреналін, як агоніст  $\beta$ -адренорецепторів, підсилює секрецію глюкагону і гальмує викид інсуліну, що також сприяє звільненню амінокислот з м'язів та їх перерозподілу.

Цитокіни, що виробляються паралельно стресу при травмі або інфекції, як компонент відповіді гострої фази, діють на перерозподіл амінокислот також, як і глюкокортикоїди, які, взагалі кажучи, є гальмівними факторами цитокинового каскаду. В даному випадку напрямок дії цих двох, багато в чому, антагоністичних програм сходиться.

Глюкокортикоїди діють і на ліпідний обмін. Їх дія різна в різних органах і навіть у різних відсіках жирової тканини. До того ж їх власний ефект не збігається з дією АКТГ, ліпотропного гормону, катехоламінів та інших гормональних ефекторів, які вдруге включаються при стресі. Тому, сумарні ефекти неоднозначні.

Самі глюкокортикоїди на ізольовані адипоцити діють як стимулятори ліполізу. До того ж, вони надають пермисивну підсилюючу дію на ефект катехоламінів, зокрема, адреналіну, який є сильним ліпомобілізуючим чинником і норадреналіну, що активно мобілізує вільні жирні кислоти з бурого жиру. АКТГ, маючи загальний попередник з  $\beta$ -ліпотропином, звільняється з ним паралельно, що ще більше посилює гострий ліполітичний ефект стресу на жирову тканину. Цей ефект особливо важливий в

підшкірно-жировій клітковині кінцівок, бурому жири і мало значимий в абдомінальній жировій тканині. Мобілізація неетерифікованих жирних кислот в жировій тканині посилюється глюкагоном, СТГ і прямими нервовими симпатичними впливами, що особливо позначається в ранню фазу гострої відповіді, при низькому рівні інсуліну. Як вже відмічалось вище, тиротропна і тироїдна функції при гострому стресі гальмуються, пропорційно його тяжкості. У світлі даних про катаболічну дію інших стресорних гормонів на ліпідний обмін, можна вважати, що це охороняє тканини від занадто активної дисиміляції при гострому стресі (Гарднер і співавт., 1979).

Стимуляція ліполізу призводить до підвищення рівня неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у плазмі. Це дозволяє деяким органам і тканинам почати їх використання в якості енергетичних еквівалентів. При гострому стресі зростає окислення жирних кислот в міокарді, скелетних м'язах, нирках, нервовій тканині. Печінка утилізує більше жирних кислот, однак, глюкокортикоїди в печінці діють на ліпідний метаболізм по-іншому, ніж у периферійній жировій тканині. Вони стимулюють етерифікацію НЕЖК і продукцію ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Тому стрес, особливо, тривалий і хронічний, може призводити до гіперліпопротеїнемії. Крім підвищення концентрації ЛПДНЩ, при хронічних і повторних стресах можливе підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), оскільки глюкокортикоїди у високих концентраціях зменшують кількість апопротеїн-В чутливих рецепторів, що беруть участь у захопленні і кліренсі ЛПНЩ плазми. Обидва класи ліпопротеїдів, концентрації яких можуть підвищуватися при стресі, атерогені.

Ліполіз при стресі у фазу "відливу", поряд із звільненням кетогенних амінокислот, призводить до посиленої продукції кетонових тіл. Цьому сприяє гіперглюкагонемія, що властива для гострого стресу. Кетонові тіла споживаються, насамперед, ЦНС як енергетичні еквіваленти. Стійкого і вираженого кетоацидозу не

відбувається, тому що діють компенсаторні механізми, пов'язані з інсуліном і водно-сольовими змінами.

В ході розвитку стресу, в пізню фазу резистентності під дією АКТГ відбувається суттєве посилення продукції та звільнення інсуліну. Він попереджає кетоз і сприяє переходу до фази "приливу" за Катбертсоном, або посилення анаболізму. Надлишок кетонових тіл при гіперінсулінізмі може утилізуватися на утворення в печінці холестерину. Інсулін - ліпогенетичний гормон. У зв'язку з цим, хронічні стреси призводять не лише до гіперхолестеринемії, але й до збільшення вмісту жиру в організмі, причому із-за особливостей дії кортикостероїдів, ліпіди відкладаються, в основному, в жировій тканині певних локалізацій (голова, шия, живіт).

Таким чином, глюкокортикоїди, діючи через ЦНС, збуджують апетит, що аж ніяк не сприяє схудненню. Тому, хворобою порушеної адаптації слід вважати, швидше, глюкокортикоїдне ожиріння і, певною мірою, інші його булімічні форми. Схуднути при хронічних стресах можна тільки при супутній або виявляемій стресом інсуліновій недостатності, або якщо стрес супроводжується повним, неповним або частковим голодуванням. Зниженню ваги при хронічному стресі можуть сприяти і цитокіни, що звільняються як під дією деяких стресорів, так і в ході інфекцій, що виникли вразі на основі стресорного імунодефіциту.

Кетоацидозу при стресі перешкоджає і тенденція до алкалозу, що є наслідком дії глюкокортикоїдів на іонний обмін.

О.О.Богомолець вважав основним ефектом гормонів кори наднирників, ліпідну будову яких він передбачив, модуляцію складу і структуру ліпідних клітинних мембран. Потім дослідники захопилися вивченням метаболічних ефектів глюкокортикоїдів на цілісний організм, а передбачення О.О.Богомольця залишилося в тіні.

В даний час увага патологоанатомів повертається до цього важливого аспекту участі основних ефекторів стресу у ліпідному обміні. Глюкокортикоїди, за участю тканинного посередника –

ліпомодуліну сильно гальмують активність фосфоліпази А і звільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран, а відповідно – синтез простагландинів і лейкотрієнів. НЕЖК, що з'являються в плазмі при стресі, можуть вбудовуватися в мембрани клітин і модулювати їх склад та іонну проникність. Як глюкокортикоїди, так і АКТГ, і норадреналін, сприяють синтезу фосфоліпідів клітин. Цей процес забезпечує утворення підвищених кількостей сурфактанту у плода при родовому стресі. Він здатний брати участь у відновленні структури клітинних мембран. Нарешті, є дані про стимуляцію антиоксидантних систем і блокування перекісного окислення мембранних ліпідів під дією глюкокортикоїдів.

Разом з тим, катехоламіни, особливо, адреналін активують фосфоліпази А-D, призводячи до звільнення з мембран лізофосфатидів. Більш того, катехоламіни посилюють інтенсивність також інших процесів, що дезінтегрують клітинні мембрани – вони сприяють перекісному окисленню мембранних ліпідів, оскільки з них, при перетворенні надлишку адреналіну в адренохром, утворюється семіхінон адреналіну, який скидає електрони на кисень з утворенням супероксидного радикалу  $O_2$ . Все це свідчить про те, що важливим аспектом змін ліпідного обміну при стресі є балансова модуляція структури плазматичних мембран різних клітин, що є результатом протилежних ефектів глюкокортикоїдів та катехоламінів (Ф. З. Меєрсон, 1986).

Глюкокортикоїди мають на водно-сольовий обмін ефект, що аналогічний мінералокортикоїдам, але більш слабкий. Обидві ці групи надниркових стероїдів сприяють консервації позаклітинної рідини і утриманню натрію в організмі при гострому стресі. Вважається, що глюкокортикоїди сприяють збереженню натрію всередині клітин і перешкоджають переходу води в них.

Глюкокортикоїди сприяють накопиченню внутрішньоочної рідини, тому стрес може загострювати глаукому.

Нирки, під впливом глюкокортикоїдів затримують аніони хлориду і бікарбонату, при цьому виведення калію, фосфору і кальцію посилюється.

Разом з тим, кровотік в клубочках і швидкість фільтрації в нирках кортизол збільшує. Перешкоджає він певною мірою і антидіуретичну дію вазопресину, оскільки зменшує експресію аквапереносного білка під впливом АДГ. У силу цього, глюкокортикоїди можуть розцінюватися щодо водно-сольового обміну, як гормони комплексного дії. Деякі аспекти їх впливу попереджають виражений і тривалий антидіурез, який міг би розвиватися під сукупним впливом інших стресорних гормонів. Адже не тільки вазопресин, але також альдостерон, і катехоламіни зменшують сечоутворення. Останні сприяють секреції реніну, обмежують кровотік в корі нирок і підсилюють реабсорбцію натрію.

Так як катехоламіни, особливо, адреналін, стимулюють викид і синтез паратгормону, то збільшення втрат кальцію при стресі не призводить до тривалої та стійкої гіпокальціємії. Катехоламіни сприяють і секреції тирокальцитоніну. Тому, при загальному посиленні використання кальцію, в результаті гострого стресу не виникає кальцієвого дисбалансу. Так як будь-який стрес супроводжується посиленням утворення лактату та інших кислих еквівалентів, а часто і місцевим ацидозом в травмованих тканинах, надзвичайно важливо, що ефект гормонів гострої адаптації на водно-сольовий обмін призводить до нерізно виражених змін за типом алкалозу. Помірний алкалоз при стресах і травмах створюється, насамперед, за рахунок ниркової затримки бікарбонату натрію і, в обмін на калій і катіони водню. Велике значення має трансформація лактату в глюкозу, а також гіпервентиляція, що сприяє втраті CO<sub>2</sub>. Виражений алкалоз привів би до порушення мозкового кровообігу. Протилежно діючі тенденції при стресі врівноважуються. Завдяки всім цим факторам організм при стресі утримує нейтральність внутрішнього середовища і фізіологічні значення pH.

Адаптивна дія гормонів при стресі не обмежується тільки перекиданням енергетичних еквівалентів в інсулінонезалежні життєво важливі органи. Велике значення має зміна функцій різних органів і систем під впливом глюкокортикоїдів та катехоламінів.

Катехоламіни наднирників, взагалі кажучи, мають симпатоподібний ефект на внутрішні органи. Але якщо нервові закінчення іннервують далеко не всі клітини, то циркулюючі гормони втягують в реакцію кожен клітину, до якої їх доносить струм рідин внутрішнього середовища. Отже, ефект спільної стимуляції симпатичних нервів і мозкового шару наднирників при стресі набагато сильніше, ніж ізольовані симпатичні нервові рефлекси. До того ж, пермісивна дія глюкокортикоїдів на ефекти катехоламінів при стресі посилена.

Нарешті, синаптичні катехоламіни швидко інактивуються, а час півжиття надниркових катехоламінів в 2-5 разів довше. У дорослих осіб медіатором кінцевих синапсів у симпатичних нервах служить майже завжди норадреналін, а це, в основному,  $\alpha$ -адренергічний стимулятор. Тільки стимулюючий ефект симпатичних нервів на потовиділення обумовлений холінергічними нервовими закінченнями, і те потіння долонь і підшов при стресі забезпечується сигналами норадренергічних вегетативних нервів (А. Гайтон, 1989). Стрес у дорослого супроводжується синтезом і викидом з мозкової речовини наднирників обох головних симпатоміметиків, але переважає, як говорилося вище, адреналін, який служить головним агоністом  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -рецепторів.

В цілому, можна відзначити більш виражену метаболічну дію адреналіну, але норадреналін має значний стимулюючий вплив на функції міокарду. Норадреналін сильніше підвищує системний кров'яний тиск.

В серцево-судинній системі катехоламіни (в основному, норадреналін) надають вазоконстрикторний ефект через  $\alpha$ -адренорецептори в периферійних судинах, підвищуючи загальний периферійний опір і системний кров'яний тиск. У цьому їм допомагає вазопресин. Глюкокортикоїди мають на судинні ефекти

катехоламінів пермісивну дію. До того ж вони затримують натрій і воду, сприяючи гіпертензії.

У функціонуючих органах місцеві регулятори, що ігнорують системну вазоконстрикторну дію, створюють робочу гіперемію. Коронарні судини і судини мозку розширюються під дією катехоламінів через  $\beta_2$ -рецептори.

Катехоламіни мозкового шару наднирників (особливо, адреналін і дофамін), а також, у меншій мірі, симпатичні нерви підсилюють серцеві скорочення (позитивні хронотропний і інотропний ефекти, які реалізуються через  $\beta$ -адренорецептори). Підсилюючий ефект на скорочення міокарду мають також інші регулятори, звільнення яких при стресі настає під дією катехоламінів: глюкагону і, особливо, паратгормону.

Глюкокортикоїди відомі своїм позитивним дромотропним ефектом (збільшенням провідності). Вони прискорюють проведення імпульсів на провідну систему серця і зменшують атріо-вентрикулярну затримку. Глюкокортикоїди сприяють гіпертрофії міокарда при тривалому впливі, так як активують синтез білків і нуклеїнових кислот в серцевому м'язі.

Посилення систоли при дії катехоламінів та інших вищеназваних регуляторів це гомеометричний позитивний інотропний ефект. Він залежить від проникнення в саркоплазму кардіоміоцитів додаткової кількості кальцію і може здійснюватися у відповідь на будь-які форми перевантаження міокарду – змішане, ізометричне, ізотонічне. Сумарний ефект гормонів стресу на серцево-судинну систему призводить до стимуляції її гіперфункції, прискоренню транспорту крові, а значить – кисню і субстратів.

В дихальній системі при стресі під дією адреналіну настає розширення бронхів, збільшення бронхіальної провідності. Нор-адреналін забезпечує вазоконстрикцію слизової оболонки дихальних шляхів. Секреція слизових залоз підтримується на низькому рівні. Виникає гіпервентиляція при помірному звуженні судин малого кола, вентиляційно-перфузійне співвідношення зростає. Зростає утворення сурфактанту. Глюкокортикоїди надають

пермісивний ефект (підвищена чутливість адренорецепторів до катехоламінів) на бронхолітичну дію катехоламінів. Показано, що прогестерон сприяє гіпервентиляції. У цілому, при стресі забезпечується збільшення ефективності зовнішнього дихання.

Дія стресу на систему крові і кровотворення, а також імунну систему різноманітна. Катехоламіни сприяють продукції еритропоетину, а через нього – еритропоезу. Еритропоез і тромбоцитотворення посилюються також під дією глюкокортикоїдів і андрогенів, які виробляються у деяких індивідів у процесі стресу. До того ж вазопресин у високих концентраціях підсилює продукцію і, особливо, тромбогенні функції тромбоцитів. Так як при цьому відбувається гальмування синтезу активаторів плазміногену і зростання виробки факторів згортання в печінці, де також беруть участь глюкокортикоїди, а можливо – і симпатичні нерви, то в результаті стрес призводить до підвищення згортання і тромбогенного потенціалу крові, еритроцитозу і тромбоцитозу. Мієлопоез при стресі посилюється, а лімфопоез пригнічується. Відбувається пригнічення експресії молекул клітинної адгезії на нейтрофілах і тромбоцитах та їх демаргінація (вихід у кровоносне русло). Нейтрофіли і тромбоцити надходять в кровотік. У периферійній крові стрес призводить до лейкоцитозу без зрушення вліво або з простим зсувом вліво.

При стресі закономірно розвиваються лімфопенія, моноцитопенія і еозинопенія, останню Дж. У. Торн, до розробки прямих методів вимірювання концентрацій кортикостероїдів, запропонував як непрямого корелятивного показника секреторних функцій кори наднирників. В даний час встановлено, що причинами зниження змісту лімфоїдних і еозинофільних клітин крові є, по-перше, апоптоз їх попередників і самих зрілих елементів, що викликається великими концентраціями глюкокортикоїдів (В. С. Новіков, 1996), а по-друге – хоуминг цих формених елементів крові, тобто їх міграція в тканини, в першу чергу, в кістковий мозок. (Ю. І. Зімін, 1980). Хоумингу сприяють катехоламіни, головним чином, нор-адреналін. Є дані, що тимус-залежні клітини, мігруючі при стресі в



кістковий мозок, реалізують там якісь дії, що міняють характер і швидкість диференціювання костковомозкової гемопоетичних клітин-попередників. Лімфопенія при стресі стосується переважно Т-лімфоцитів, тому знижується, головним чином, клітинний імунітет. Антителостворювання пригнічується лише фармакологічними дозами глюкокортикоїдів і ПОМК-пептидів. Втім, в селезінці при стресі відбувається спустошення В-залежних зон. Не страждає при стресі і фагоцитоз, хоча порушується презентація антигенів.

Багато суттєвих функції імунної системи слабшають на період стресу, однак ці зміни завжди оборотні. Знижується продукція інтерлейкінів, інтерферонів і ФНП (фактор некрозу пухлин). Гальмується вироблення фактора інгібування міграції макрофагів і відбувається демаргінація останніх. Вище вже йшлося про протизапальні ефекти глюкокортикоїдів та катехоламінів: звуження судин, зниження проникності їх стінок, інгібіції арахідонового каскаду, стимуляції антиоксидантних систем. Фармакологічні дози глюкокортикоїдів стабілізують лізосомальні мембрани. Глюкокортикоїди служать антипіретиками (жарознижуючі лікарські засоби) та гальмують розвиток лихоманки. Вони інгібують синтез реакінових антитіл. Саме ці ефекти глюкокортикоїдів зробили їх цінними ліками для лікування алергії, аутоімунних захворювань, гострого лімфолейкоза і для зменшення запалення.

Однак, сукупна дія гормонів стресу на імунну систему може обумовити досить виражений вторинний імунодефіцит, особливо, при затяжному стресі. Ще основоположник вчення про стрес підозрював, що хронічний стрес треба розцінювати, як онкологічний фактор ризику. Нині експериментально доведено, що стрес сприяє прискоренню росту пухлин і підвищує вірогідність метастазування.

Важливо відзначити, що при стресі послаблюються не тільки альтеративно-ексудативні прояви запалення (пошкодження клітинних і неклітинних структур), але й проліферація, включаючи фібропластичні процеси і колагеноутворення. Погіршується загоєн-

ня ран і ерозій. Під впливом стресу змінюються функції шлунково-кишкового тракту. Катехоламіни можуть викликати короточасну анорексію (відмову від прийом їжі), але глюкокортикоїди підвищують апетит. Знижується моторика і відбувається розслаблення порожнистих органів, включаючи шлунок, кишечник і жовчний міхур. Закриваються сфінктери, в тому числі, пілоричний.

Секреція слинних залоз знижується за рахунок вазоконстрикції, а вироблення шлункового і підшлункового соку, експресія пепсиногену і трипсиногену, кислотність шлункового секрету і переварювальна здатність дуоденального і шлункового вмісту різко зростають. У поєднанні з відносною ішемією і глюкозною депривацією (недостатністю) в слизовій шлунку, пригніченням в ній синтезу ДНК, продукції простагландинів і мукоїдного секрету, а також проліферації епітелію і колагенуутворення; створюється небезпечний комплекс змін, що отримав назву «синдром агресивного шлунку». Високоактивний вміст затримується в шлунку і в дванадцятипалій кишці. Це робить можливими ерозії слизових ШКТ (ерозивна гастропатія), а при сильних і хронічних стресах ерозії переходять у виразки. Тому стрес – важливий фактор ризику виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки, а можливо і виразкового коліту.

Катехоламіни і глюкокортикоїди мають різноманітну дію на ЦНС. Норадреналін, названий Кенноном гормоном лева, бере участь у розвитку орієнтовних реакцій, підсилює прояву емоцій, аж до стану манії і сприяє розвитку відчуття тривоги, гніву та люті, агресивної поведінки. Багато норадренергічних нейронів в ЦНС виділяють паралельно нейропептиди (опіоїди, нейротензин, соматостатин). Адреналін Кеннон іменував гормоном кролика, маючи на увазі його участь у формуванні страху. Сучасні дані дозволяють заперечувати нейромедіаторну роль адреналіну в ЦНС. Глюкокортикоїди в значних концентраціях дають відчуття ейфорії. Фармакологічні дози тих та інших регуляторів індукують безсоння і навіть психози. У пацієнтів, гіпоталамо-гіпофізарна система яких втрачає нормальну здатність до інгібіції глюкокортикоїдами

продукції АКТГ, втрачається добовий ритм функцій гіпофіза і кори надниркових залоз, а також розвивається ендогенна депресія.

Стрес супроводжується зниженням представництва  $\alpha$ -ритму на ЕЕГ (Дж. М. Моріхіса, Р. Б. Росові, 1990). Т. С. Богданова і Т. Т. Подвігіна (1976) спостерігали при стресі активацію гліколізу в нейронах. Експерименти Ф. З. Меерсона і співавторів (1986) прямо продемонстрували, що при стресі активізується тканинне дихання і синтез нуклеїнових кислот і білка в зрізах головного мозку щурів, включаючи кору великих півкуль. Все це, очевидно, пов'язане з формуванням у вищих відділах мозку системного структурного сліду стресорної адаптації, що полегшує пристосування тварин при повторній дії стресорів.

Таким чином, результат дії стресу на поведінкові функції, багато в чому визначається його наслідками для індивіда і залежить від гормонального фону, особливо, у фазу виходу зі стресу.

## Заключна частина

Стрес супроводжує людину все життя - від першого до останнього подиху. Саме тому жоден інший біологічний процес не зробив такого серйозного впливу на весь людський соціум, на психологію людини, педагогіку, творчість - на всю сукупність надбіологічних проявів індивідуальності, всю людську цивілізацію. Не буде великим перебільшенням сказати, що багато чого на історичному шляху людства народилося завдяки бажанню уникнути стресу або вистояти при стресі.

Намагаючись окреслити межі стресу, різні дослідники стикалися з труднощами об'єктивного характеру - настільки неспецифічна дія викликає таку метаболічну перебудову, що зачіпає всі аспекти обміну речовин. Тому важко сказати, який орган або система органів залишається від стресу в стороні. Це призвело до включення в перелік нейроендокринних механізмів стресу діяльності безлічі гормонів та інших регуляторів. Але якщо хоча б в чисто дидактичних цілях, окреслити коло обов'язкових учасників стресу, то ми прийдемо до висновку, що є такі ланки, без мобілізації яких стрес в цілому відбутися не може. Це гіпоталамус, епіфіз, гіпофіз, наднирники і автономна нервова система.

Розглянуті вище дані показують, що гіпоталамус в морфологічному і функціональному відношенні утворює єдину систему з гіпофізом, в якій нервові імпульси переключаються на гуморальні. За посередництвом гормонів, які надходять від залоз-мішеней гіпоталамус отримує інформацію про рівень їх активності і посиляє в гіпофізі сигнали, у відповідь на що останній через продукцію відповідних гормонів усуває несприятливі для організму відхилення у функції ендокринної системи. Однак, в деяких випадках аферентна сигналізація від залоз-мішеней до гіпоталамуса може передаватися і нервовопровідниковим шляхом, минуючи гіпофіз. Налаштування розглянутої системи зворотних зв'язків носять динамічний характер і змінюються насамперед у різні періоди онтогенезу. При цьому, ретикулярна формація не тільки впливає на

гуморальне середовище організму, але й сама реагує на її зміни. Це вказує на можливість участі ретикулярної формації в розглянутому вище механізмі зворотних зв'язків.

При стресі гіпоталамус, який, як відомо, активується як гуморальними факторами, що досягають його через нейрогемальні структури, так і нервовими холінергічними та серотонінергічними впливами, які відходять від лімбічної системи та інших відділів ЦНС, вже на початку стадії тривоги збільшує вироблення КРФ (в основному, в дорзомедіальній дрібноклітинній частині паравентрикулярного ядра) та нонапептидів (в крупноклітинній частини супраоптичного і паравентрикулярного ядер), що приводить до активації гіпофіза і периферійних ендокринних залоз та відповідних фізіологічних та психологічних змін в організмі. В регуляції секреції гормонів принцип зворотного зв'язку представляє собою комплекс різних саморегуляційних систем, що знаходяться в певній мірі залежності і "підпорядкованості". При різних рівнях взаємодії кінцевий результат або активність системи може модифікуватися двома шляхами, а саме шляхом стимуляції для збільшення кількості кінцевого продукту (гормону) або підвищення активності ефекту, або шляхом пригнічення (інгібірують) системи з метою зменшення кількості кінцевого продукту або активності.

На думку дослідників, мелатонін епіфіза відноситься до природних антистресових речовин. Проте багато питань, що пов'язані з цією проблемою, залишаються невирішеними. Практично не вивчені особливості дії мелатоніну у щурів при стресорних навантаженнях різної інтенсивності. Невідома роль мелатоніну в реалізації стресорної відповіді у тварин з різними поведінковими характеристиками, які розглядаються як прогностичний критерій стійкості до емоційного стресу. Центральні та периферійні механізми антистресорної дії мелатоніну у щурів також не досліджені.

Важлива роль при стресі належить гіпофізу. Комплексна відповідь гіпофіза при стресі передбачає, поряд з активацією продукції і секреції ПОМК та вхідних у нього пептидів (АКТГ,

МСГ, ліпотропіну, ендорфінів), також значну активацію продукції пролактину і посилення викиду гормону росту, кілька відстрочене по відношенню до початку стресу, що настає вже в стадію резистентності. Деякі автори вважають, що пролактин здатний підвищувати продукцію в корі наднирників андрогенів і прогестерону, які можуть посилювати адаптивну дію стресу і перешкоджати негативним наслідкам стресорної активації катаболічних процесів. СТГ при стресі бере участь у блокуванні ефектів інсуліну і стимуляції синтезу білків в печінці і серці, яке детермінується глюкокортикоїдами. Синтез гонадотропінів і тиротропного гормону при стресі знижується. У зв'язку з цим, гостра фаза важкого стресу часто супроводжується падінням концентрації тироксину та трийодтироніну.

Гіпофіз, володіючи самостійним спектром дії і тісно взаємодіючи з гіпоталамусом, бере участь в об'єднанні всієї ендокринної системи і регуляції процесів підтримки постійності внутрішнього середовища організму на всіх рівнях його життєдіяльності - від метаболічного до поведінкового. Особливо яскраве значення комплексу гіпоталамус - гіпофіз для життєдіяльності організму проявляється при диференціюванні патологічного процесу в рамках гіпоталамо-гіпофізарної системи наприклад, в результаті повного або часткового руйнування структур переднього відділу гіпофіза, а також пошкодженні центрів гіпоталамуса, що виводять рилізінг-гормони, розвиваються симптоми недостатності аденогіпофіза, що характеризуються зниженою секрецією гормону росту, пролактину, інших гормонів. Клінічно це може виражатися в гіпофізарному нанізмі, гіпоталамо-гіпофізарній кахексії, нейрогенній анорексії і т.д.. Невистачання синтезу або секреції вазопресину може супроводжуватися виникненням синдрому нецукрового діабету, основною причиною якого є ураження гіпоталамо-гіпофізарного тракту, задньої частки гіпофіза або супраоптичного і паравентрикулярного ядер гіпоталамуса.

## Список литературы

1. Абрамов Ю.В. Биохимические изменения в коже крыс в результате воздействия водно-иммобилизационного стресса и экзогенного мелатонина : Дисс. ... канд. биол. наук. - Тверь, 2000. - 122 с.
2. Аверьянов П.Ф. Гемостаз плода и новорожденного // IV Российский форум «Мать и Дитя»: Тез.докл. – Москва, 2004. - С.4.
3. Агаджанян Н. А., Скальный А. В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. - М.: КМК, 2001. - 83 с.
4. Агаджанян Н.А. Воложин А.И., Евстафьева Е.В. Экология человека и концепция выживания: Учебное пособие для студентов мед. и фармацевт. вузов. – М.: Образованию, 2001. – 213с.
5. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Ермакова Н.В., Торошин В.И. Основы физиологии человека. - М: РУДН, 2003. - 409с.
6. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Среда обитания и реактивность организма. – М.: Образование, 2000. – 121с.
7. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Успехи физиологических наук. - 2004. - №2. – С. 57-72.
8. Агулова Л.П. Принципы адаптации биологических систем к космогеофизическим факторам //Биофизика. – 1998. -Том 43. - Вып. 4. - С.571-574
9. Адо А.В., Андреев И.И., Аникеев Н.П. и др. Философский словарь. – М.: Образование, 1986. - 588 с.
10. Акмаев, И.Г. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии / И.Г.Акмаев, В.В.Гриневиц // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2001,- Т.131, №1.- 22-32.
11. Алексеев С.В., Янушанец О.И., Баранов Г.М. Народонаселение. Роль демографических процессов в экологии человека. В кн. Алексеева С.В., Пивоварова Ю.П. Экология человека. - М.: ГОУ ВУНМЦ, 2001. - С. 207.
12. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяции. - М.: ИКЦ Академкнига, 2003. - 431 с.
13. Алтухов Ю.П. // Гетерозиготность генома, интенсивность метаболизма и продолжительность жизни // Докл. РАН. - 1999. - Т. 369. - № 5. С. 704-707.
14. Алтухов Ю.П. // Гетерозиготность генома и долголетие человека //Докл. РАН. - 2000. - Т. 371. - № 5. - С. 710-713.
15. Анашкина А.В. Посттравматический стресс у родителей ожоговых детей //Семейная психология и семейная терапия.-2001. - №1.- С. 23-27.
16. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. - СПб Наука, 2003. -468 с.
17. Анисимов В.Н., Анисимов СВ., Арушанян Э.Б. и др. Мелатонин в норме и патологии: - М.: Медпрактика-М, 2004. - 256 с.

- 18.Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. - М.: Медицина, 1975. - 312с.
- 19.Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. - М.: Медицина, 1998. – 395с.
- 20.Баскин Э. Уравнение продолжительности жизни // Вопросы статистики. - 1995. - № 7. - С. 67.
- 21.Бачериков Н.Е., Воронцов М.П., Петрюк И.Т., Цыганенко А.Я. Эмоциональный стресс в этиологии и патогенезе психических и психосоматических заболеваний.- Харьков: Основа, 1995. - 276 с.
- 22.Бехтерева Н.П. О мозге человека / Лекция на XXXIII Международном конгрессе физиологических наук. - СПб, 1998. – 45с.
- 23.Бодров В.А. Когнитивные процессы и психологический стресс // Психологический журнал. - 1996. - Т.17. - №4. – С. 24-30.
- 24.Бодров В.А. Психологический стресс: развитие учения и современное состояние проблемы. - М.: Ин-т психологии РАН, 1995. - 128 с.
25. Бодров В. А. Информационный стресс: Учебное пособие для вузов. – М.: ПЕР СЭ, 2000.-345с.
26. Бодров В. А., Зазыкин В. Г., Чернышев А. П. Компенсаторное слежение за гармоническим сигналом // Инженерная психология. Теория, методология, практическое применение. М.: Наука, 1977.-312с.
- 27.Бондаренко Л.А., Геворкян А.Р. Суточные ритмы включения 3Н-мелатонина в органы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у крыс в опытах *in vitro* // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 2007. - Т. 143, №6. - 693—694.
- 28.Бородулин В.И., Бруёнок А.В., Венгеров Ю.Я., Вербицкий В.М., Жигачёва А.В. Полный современный медицинский справочник. – М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2002. - 1278с.
- 29.Булярский СВ., Балыкин М.В., Светухин В.В., Вострецов Д.Я. Экспериментальное исследование и математическое моделирование сродства гемоглобина к кислороду при гипоксии Ученые записки УлГУ, серия: Биология и медицина, 2003.- Вып. 1(7).- 72-78.
- 30.Бутенко Г.М., Лабунец И.Ф., Коркушко О.В и др. Мелатонин и ритмы функций иммунной и эндокринной систем у пожилых людей // Клинич. геронтология. - 2004. - Вып. 12. - 8-12.
- 31.Вавилов Н.И. Интервью в парижском такси/Жан Анри Лоран//В газете «Пари Миди» от 14 февраля 1933 г.//Центральный архив ФСБ России. - N P-2311. - Т.8. - N11. - Л.18-21 // Оpubл. Вестник РАН. – 1997. - Том 67. - N 11. - С.1032-1034.
- 32.Введенский Н.Е. О соотношении между раздражением и возбуждением при тетанусе. – СПб. – 1886. - С.98
- 33.Введенский Н.Е. Собрание сочинений. - Л.: Издательство Ленинградского государственного университета, 1950. - С.232-292
- 34.Введенский Н.Е., Ухтомский А.А. Рефлексы антагонистических мышц при электрическом раздражении чувствующего нерва./ Учение о



- доминанте/Собрание сочинений. - Том 1. - Л.: Издательство Ленинградского государственного университета, 1950. – С. 5-30.
35. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. - Киев: Здоров'я, 1983. - 136 с.
36. Величковский Б.Т. Патогенетическое обоснование медицинских и социальных приоритетов улучшения здоровья населения России // Усп. современ. биол. - 2004. - Т. 124. - № 2. - С. 99-108.
37. Вернадский В.И. Биогеохимические очерки. – М., 1940. - С.19.
38. Вернадский В.И. Размышления натуралиста / Научная мысль как планетарное явление. - М., 1977. - Кн.2. - С.54.
39. Вернадский В.И. Химическое строение биосферы Земли и её окружения. - М., 1965. - С. 52
40. Волькенштейн М.В. Биофизика. - М.: Наука, 1988. - 591с.
41. Волькенштейн М.В. Биофизика, М.: Наука, 1981. - 575с.
42. Вяткин Б.А. Управление психическим стрессом в спортивных соревнованиях. - М.: Физкультура и спорт, 1981. - 112 с.
43. Гаврилов П.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. - 280 с.
44. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – М.: Наука, 1979. – 231с.
45. Гиссен Л.Д. Время стрессов. Обоснование и практические результаты психопрофилактической работы в спортивных командах. – М.: Физкультура и спорт, 1990.-223 с.
46. Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. - М.:Мир, 1973. - 280с.
47. Гринберг Дж.С. Управление стрессом. - СПб.: Питер, 2004. - 496 с.
48. Доттервейх Г. (Dotterweich H.) О привыкании к раздражению, адаптации и торможению (Das biologische Gleichgewicht und seine Bedeutung fur die Hauptproblem der Biologie), Fischer, Jena, 1940. – 211 с.
49. Дурмишьян М. Стресс и нервизм. Концепция общего адаптационного синдрома в свете современной физиологии./В кн.: Н.Selye Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. - С.5-34.
50. Дьюар М. (Dewar M.J.S.), Р.Догерти (Dougherty R.C.) Теория возмущения молекулярных орбиталей в органической химии. - М.:Мир, 1977. - 695 с.
51. Ениколопов С.Н. Психотерапия при посттравматических стрессовых расстройствах // Российский психиатрический журнал. - 1998. - № 3. - С. 50-56.
52. Жариков Е.С. Психологические средства стрессоустойчивости. - М.: Моск. кадровый центр, 1990. - 32 с.
53. Занковский А. Н. Профессиональный стресс и функциональные состояния // Психологические проблемы профессиональной деятельности. М.: Наука, 1991.-212 с.

54. Зорин А.Б., Ефременков Е.А., Курапеев И.С., Лобков А.В., Лубяко А.А., Новиков В.К., Онищенко Н.А., Пименов А.В. Ионобалансированные кардиоплегические растворы в хирургии сердца / Вестник хирургии. – 1989. - № 9. - С.104-107.
55. Зорин А.Б., Теплов М.Ю., Ливанова Т.Б. Опыт работы по подбору доноров для трансплантации сердца / Тезисы Всесоюзной научной конференции «Новые методы функциональной диагностики в хирургии». - М., 1990. - С.60-62.
56. Ильюченко Р.Ю. Память и адаптация. – Новосибирск: Наука, 1979. - 192с.
57. Ильюченко Р.Ю., Дубровина Н.И., Подгорная Е.К. Механизмы эмоциогенной регуляции памяти // Вестник РАМН. – 1998. - № 9. - С.24-29.
58. Казначеев В.П. Два типа реагирования на стрессорные воздействия // Адаптация и адаптогены. - Владивосток, 1977. – 234 с.
59. Калмыкова Е.С., Миско Е.А., Тарабрина Н.В. Особенности психотерапии посттравматического стресса // Психологический журнал. - 2001. - Т. 22. - № 4. – С. 34-40.
60. Кветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. - СПб.: ВМедА. 2003. – 93 с.
61. Киселев Ю.Я. Оценка эмоционального возбуждения в реальных условиях спортивной деятельности // Стресс и тревога в спорте. - М., 1983. – С.23-40.
62. Китаев-Смык Л.А. Психология стресса. - М.: Наука, 1983. - 368 с.
63. Китаев-Смык Л.А. Стресс и психологическая экология // Природа. - 1989. - №7.
64. Коврова М.В. Исследование коммуникативного стресса у студентов в условиях образовательного процесса высшей школы // Психологическая поддержка инновационных процессов в транзитивном обществе: Материалы Всероссийского симпозиума. - М., 2001. – С. 134-137.
65. Кокс Т. Стресс / Пер. с англ. - М., 1981.- 324 с.
66. Колчинская А.З. Информатика на службе физиологии и медицины. В сб.: Автоматизированный анализ гипоксических состояний.- Нальчик Москва, 2003. - С.14-25.
67. Косицкий Г.И., Смирнов В.М. Нервная система и стресс. - М.: Наука, 1970. - 200 с.
68. Куницын Савелий Борисович. Серотонин как генератор психических способностей. // Журнал "Самиздат". – 2005. - №7.- С.121-124.
69. Купер К.Л., Маршал Дж. Источники стресса "белых воротничков" // Психология труда и организационная психология. Современное состояние и перспективы развития. - М.: Радекс, 1995. – С. 231-234.

- 70.Лазариус Р. Теория стресса и психофизиологические исследования. Леви Л. (ред.) Эмоциональный стресс. Физиологические и психологические реакции. - Л.: Медицина, 1970. - С. 178-208.
- 71.Ленинджер А.Л. Основы биохимии. – М.: Мир, 1985. - 1057с.
- 72.Леонова А. Б. Основные подходы к изучению профессионального стресса // Вестник психосоциальной и коррекционно-реабилитационной работы. - 2001. - № 11. - С. 2-16.
- 73.Леонова А.Б. Психопрофилактика стрессов. – М.: Наука, 1993. – 234 с.
74. Леонова А.Б., Кузнецова А.С. Психологические технологии управления состоянием человека. – М: Смысл, 2009.-223 с.
- 75.Либберт Э.(Libbert E.) Основы общей биологии. - М.: Мир,1982. - 412 с.
- 76.Ломоносов М.В. Физические размышления о причинах теплоты и холода. Доклад Петербургской Академии наук. - СПб, 1744.
- 77.Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. - М.: Медицина, 1989. - 214с.
- 78.Лубяко А.А. Регуляция клеточного гомеостаза (На примере кардиомиоцита). Л.: Наука, 1990. - 66с.
- 79.Лубяко А.А., Курапеев И.С. Энергобаланс сердечно-сосудистой системы во время искусственного кровообращения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1994. - N5. - С.34-36
- 80.Лубяко А.А., Поликарпов И.С., Малая Е.Я. Диагностическое исследование резервов устойчивости миокарда и сердечно-сосудистой системы в кардиохирургии // III съезд кардиологов Литвы. – Каунас. – 1990. - С.173
- 81.Мартин Э. (Martin E.A. Editor), Александер В.Л. (Alexander W.L. et al.) Большой толковый медицинский словарь. - W, Oxford, 1999.. - 607с.
82. Медведев В. И. Психологические реакции человека в экстремальных условиях // Экологическая физиология человека. Адаптация человека к экстремальным условиям среды. М.: Наука, 1979.-С134-145.
- 83.Меерсон М.З. Адаптация и недостаточность сердца. - М.: Медицина, 1978. – 214 с.
- 84.Меерсон Ф.З. Гипертрофия, гиперфункция и недостаточность сердца. - М.: Медицина, 1968. – 124 с.
- 85.Меерсон Ф.З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная деятельность. - М.: Медицина, 1975. – 112 с.
- 86.Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс, профилактика. - М. Медицина, 1981. - С.278.
- 87.Меерсон Ф.З. Вопросы патофизиологии недостаточности сердца. - М.: Медгиз, 1962. – 142 с.
- 88.Меерсон Ф.З. Компенсаторная гиперфункция и недостаточность сердца. - М.: Медгиз, 1960. – 243 с.
- 89.Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М. Медицина, 1984. - С.268.

90. Меерсон Ф.З. Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. - М.: Медгиз, 1965. - 250 с.
91. Меерсон Ф.З. Теория индивидуальной адаптации к среде и профилактика стрессорных повреждений сердца /Текст лекций. - М.: УДН, 1981. - 46 с.
92. Меерсон Ф.З., Дмитриев А.Д., Заяц В.И. Предупреждение нарушений сократительной функции сердца при экспериментальном инфаркте с помощью адаптации к стрессовым воздействиям и опиоидных пептидов // Кардиология. – 1984. -№ 9. - С.81-88.
93. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Влияние гипертрофии миокарда на сократительную функцию сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1965. - № 1. - С.36-39.
94. Наенко Н. И. Психическая напряженность. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1976.-224с.
95. Небылицын В. Д. Психофизиологические исследования индивидуальных различий. - М.: Наука, 1976.-231 с.
96. Николис Г., Пригожин И. Познание сложного. - М.:Мир, 1990. - 342с.
97. Новиков В.К., Лубяко А.А., Александров К.Ю. Развитие клинической физиологии в кардиохирургии //Грудная хирургия.–1989.-№ 6.-С.13-16
98. Онищенко Н.А., Морозова М.М., Расторгуев Б.П., Хапилов Н.В., Лукина О.И. Умирание органов и фармакологические пути его пролонгирования. / В кн.: Трансплантация органов и тканей. - Рига: 1972. - С.397-398
99. Павлов И.П. Ответ физиолога психологам. Полное собрание сочинений/Издание 2-ое, 1951. - Т.3. - Ч.2. - С.153-188
100. Павлов И.П., Полн. Собр. Соч. Издание 2-ое, 1951. - Т.3. - Кн.2. - С.28.
101. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. - Новосибирск: Наука, 1983.- 234 с.
102. Парин В.В. Предисловие редактора /В кн: Н.Selye Профилактика некрозов сердца химическими средствами. - М.: Медгиз, 1961. - С.5-6.
103. Петрова М.К. О роли функционально ослабленной коры головного мозга в возникновении различных патологических процессов в организме. - М.: Медицина, 1955. - 104 с.
104. Перес Л.Р. Психотерапевтическое лечение фобических состояний и посттравматического стресса. – М.: Наука, 2001. – 234 с.
105. Плотников В.В. Оценка психовегетативных показателей у студентов в условиях экзаменационного стресса // Гигиена труда. - 1983. - №5. – С. 56-58.
106. Положий Б.С. Стрессы социальных изменений и расстройства психического здоровья // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. - 1996. - №1-2. - С.124-129.
107. Пригожин И. Порядок из хаоса: новый диалог человека с природой. – М.: Прогресс, 1986. – 125с.

108. Психология деятельности в экстремальных условиях: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений /В.Н.Непопалов, В.Ф.Сопов, А.В.Родионов и др.; под ред. А.Н.Блеера. – М.:Издательский центр «Академия», 2008.-342с.
109. Пушкарев А.Л., Доморацкий В.А., Гордеева Е.Г. Посттравматическое стрессовое расстройство: диагностика, психофармакотерапия, психотерапия. - М.: Изд-во Института психотерапия, 2000. – 261 с.
110. Ромек В.Г., Конторович В.А., Крукович Е.И. Психологическая помощь в кризисных ситуациях. – СПб.: Речь, 2005.-256с.
- 111.Сандомирский М.Е. Как справиться со стрессом. - Воронеж: НПО МОДЕК, 2000. - 176 с.
- 112.Сандомирский М.Е. Личностно-типологические особенности адаптации к пенитенциарному стрессу. / Материалы Всерос. конференции по психотерапии. - М.: Ин-т психотерапии, 2000. – С. 345-347.
- 113.Саркисов Д.С. (под ред.) Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. - М.: Медицина, 1987. - С.433.
- 114.Саенко Ю.В. Регуляция эмоций: тренинги управления чувствами и настроениями. – СПб.: Речь, 2010.-342с.
- 115.Селье Г. (Selye H.) Perspectives in Stress reseach./Perspectives in Biology and Medicine, 1959, vol. II, № 4, p.403
- 116.Селье Г. На уровне целого организма. – М.: Наука, 1972. - 122с.
- 117.Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме.– М.:Медгиз,1960.-254 с.
- 118.Селье Г. Профилактика некрозов сердца химическими средствами. – М.: Медгиз, 1961. - 207 с.
- 119.Селье Г. Стресс без дистресса. – М.: Прогресс, 1979. - 123с.
- 120.Сеченов И.М. Принципы возбуждения и торможения в учении, 1866, Избранные труды. - М, 1935.
- 121.Сеченов И.М. Рефлексы головного мозга (Попытка ввести физиологические основы в психические процессы), 1866, Избранные произведения. - М, 1947.
- 122.Симонов П. В. Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1981.-435с.
- 123.Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. Первое северинское чтение. - М.: Изд-во МГУ, 2000. - 48 с.
- 124.Спилбергер Ч.Д. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги // Стресс и тревога в спорте. - М.: Спорт, 1983. – 231 с.
- 125.Спицин А.П., Камакин Н.Ф., Дуркин А.В. Индивидуальные особенности устойчивости к эмоциональному стрессу // Материалы VIII Международного симпозиума "Эколого-физиологические проблемы адаптации" / Под ред. Агаджаняна Н.А. - М.: Изд. РУДН, 1998. - 510 с.
- 126.Стресс и тревога в спорте / Сост. Ю.Л. Ханин. -М.:Наука,1983.–231 с.

127. Стресс и стрессогенные расстройства. Диагностика, лечение и профилактика: В. Д. Трошин — Санкт-Петербург, Медицинское информационное агентство, 2007 г. - 784 с.
128. Суворова В.И. Психофизиология стресса. - М.: Педагогика, 1975. - 208 с.
129. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. - М.: Медицина, 1981. - 232 с.
130. Судаков К.В. Информационные свойства функциональных систем: теоретические аспекты // Вестник РАМН. - 1997. - № 12. - С.4-18
131. Судаков К.В. Теория функциональных систем. - М., 1996. - 95 с.
132. Тарабрина Н.В. Экспериментально-психологическое исследование состояний фрустрации и эмоционального стресса при неврозах. Автореф. дис. - Л., 1973. - 24 с.
133. Тарабрина Н.В. Синдром посттравматических стрессовых нарушений - современное состояние проблемы // Психологический журнал. - 1992. - №2. - С123-126.
134. Тарабрина Н.В., Агарков В.А., Быховец Ю.В., Калмыкова Е.С., Макаrchук А.В., Падун М.А., Удачина Е.Г., Химчан З.Г., Шаталова Н.Е., Щепина А.И. Практическое руководство по психологии посттравматического стресса. Ч.1. Теория и методы. - М.: Изд-во «Когито-центр», 2007. - 223 с.
135. Тигранян Р.И. Стресс и его значение для организма. - М.: Наука, 1988. - 176 с.
136. Ухтомский А.А. Физиологическая лабильность и равновесие / Собрание сочинений. - ЛГУ, 1962. - Т. VI. - С.168-198.
137. Ухтомский А.А. Доминанта как рабочий признак нервных центров // Русский физиологический журнал. - 1923. - Т. VI. - Вып.1-3. - С.31-45
138. Ухтомский А.А. Из истории учения о новом торможении // Труды Ленинградского общества естествоиспытателей. - 1937. - Т. LXVI. - Вып.4. - С.469.
139. Ухтомский А.А. О показателе лабильности (функциональной подвижности) физиологических приборов // Труды физиологического института ЛГУ. - 1934. - N14. - С.3.
140. Ухтомский А.А. О состоянии возбуждения в доминанте / В сб. под ред. В.М. Бехтерева // Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы. - Л., 1926. - С.4-15.
141. Ухтомский А.А. Парабиоз и доминанта / Учение о доминанте / Собрание сочинений. - 1950. - Том 1. - С.232-292.
142. Ухтомский А.А. Доминанта. - М.-Л.: Наука, 1966. - 272 с.
143. Ухтомский А.А. Лабильность как физиологический фактор / Парабиоз, физиологическая лабильность, усвоение ритма // Собрание сочинений. - Л.: ЛГУ. - С.88-93.
144. Ухтомский А.А. О нервно-гуморальных соотношениях. / Доклад на расширенной конференции отдела общей физиологии Ленинградского филиала ВИЭМ 24.XII.1937, посвященной 25-летию

- научной деятельности проф. К.М.Быкова // Физиологический журнал СССР. – 1938. - Т. XXV. - Вып.6. – С. 767.
145. Ухтомский А.А. Физиологический покой и лабильность как биологические факторы//Ученые записки Лен.гос.университета. – 1937. - N17. – С.213.
146. Ухтомский А.А., Виноградов М.И. Об инерции доминанты/В сборнике, посвященно семидесяти пятилетию акад. И.П.Павлова. М.-Л.:ГИЗ, 1925. - С.47-53.
147. Ухтомский А.А., Дернов А. К вопросу о потребности нерва в кислороде/Работа физиологической лаборатории СПб университета, 11 (1907). Под ред. проф. Н.Е.Введенского //Труды СПб общества естествоиспытателей. – 1907. - Т. XXVIII. – С.209-228.
148. Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А., Билибин Д.П., Демуров Е.А. Патологическая физиология. – М.: Наука, 2002. - 707с.
149. Хочачка П., Сомеро Дж. (Hochachka P.W., Somero G.N.) Стратегия биохимической адаптации. - М: Наука, 1988. – 212с.
150. Харитоновна И.В. Дизадаптивные проявления у людей с различным типом темперамента при эмоциональном стрессе. - Автореф. дисс. канд. мед. наук. - СПб., 1997. – 23 с.
151. Черепанова Е. Психологический стресс - помоги себе и ребенку. - М.: Наука, 1997. – 231 с.
152. Шапарь В.Б. Психология кризисных ситуаций /В.Б.Шапарь – Ростов н/Д: Феникс, 2008. -141с.
153. Шилов И.А. Физиологическая экология животных. - М. Высшая школа, 1985. - 328с.
154. Шмальгаузен И.И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. – М.: Наука, 1982. – 231 с.
155. Шмальгаузен И.И. Пути и закономерности эволюционного процесса. Избранные труды. – М.: Наука, 1983. – 213 с.
156. Шмальгаузен И.И. Пути и закономерности эволюционного процесса. - М.: Наука, 1939. – 341 с.
157. Шмальгаузе И.И. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. - М.: Наука, 1968. - 351 с.
158. Шостак НА., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома//Рус. мед. журн. - 2002.-Т. 10.№ 27.-С. 1255-1257.
159. Шумаков В.И. Механизмы адаптации трансплантированных органов //Вестник РАН. – 1996. - Том 66. - N 12. - С.1072-1078.
160. Эверли Д.С., Розенфельд Р. Стресс. Природа и лечение. - М.: Образование, 1985. – 213 с.
161. Эмоциональный стресс / Под ред. Л.Леви. -Л.: Медицина, 1970.-328 с.
162. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция. - Л.: Наука, 1990. - 238 с.

163. Ярыгин В.Н. Здоровье как биологическая категория: базисные механизмы и эволюционная стратегия. Избранные лекции для практических врачей. - М., 2002. - С. 322-333.



## ЗМІСТ

Вступ.....	5
Динаміка фізіологічних станів організму при спортивній діяльності.....	8
Термінові та довгочасні фізіологічні адаптації до тренувальних навантажень.....	14
Історія вчення про стрес.....	22
Визначення і термінологія біологічного стресу.....	36
Онтогенетичні аспекти стресу.....	39
Стрес і хвороби адаптації.....	54
Гіпоталамус та його роль при стресі.....	66
Регуляторні механізми секреції гормонів .....	80
Принцип зворотного зв'язку в регуляції секреції гормонів.....	93
Гіпоталамічна регуляція. Гіпофізотропні гормони.....	97
Гіпоталамічні нейротрансмітери .....	127
Епіфіз та його роль при стресі.....	130
Гіпофіз та його роль при стресі. ....	135
Гіпоталамо-гіпофізарна система при стресі.....	146
Типові форми порушень гіпоталамо-гіпофізарної системи.....	150
Надниркові залози – основний ефектор стресу. ....	170
Механізми адаптогенної дії глюкокортикоїдів та катехоламінів при стресі.....	182
Література.....	200
Зміст .....	210