

Місцеві гормони 2: пептиди та білки

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У попередньому розділі було розглянуто низькомолекулярні місцеві гормони, а зараз ми сфокусуємо увагу на пептидах і білках, молекули яких значно більші. Це дуже різноманітна група, що, на відміну від описаних у розд. 18, охоплює сполуки (наприклад цитокіни), які, ймовірно, беруть участь лише в захисті організму хазяїна. Ми почнемо з деяких загальних вступних спостережень щодо синтезу та секреції білка і пептидів. Потім детальніше розглянемо брадикінін, нейропептиди, цитокіни (інтерлейкіни, хемокіни та інтерферони). І закінчимо розділ кількома зауваженнями щодо інших білків та пептидів, які зменшують запалення.

ВСТУП

Незважаючи на те що кілька медіаторів, виявлених ще на початку історії нашої дисципліни, було визнано пептидами, розуміння їх фармакології було обмежене до 1970-х років, коли вперше розробили методи очищення, секвенування та синтезу пептидів і білків. Наприклад, розвиток високоефективної рідинної хроматографії та пептидного синтезу у твердій фазі значною мірою прискорив поступ у цій галузі, і попри те, що білки, які містять 50 або більше амінокислот, все ще важко синтезувати хімічними методами, молекулярна біологія забезпечила швидкий альтернативний шлях синтезу. Справді, використання рекомбінантних білків як терапевтичних засобів – це напрямок, в якому переважно розвивається біотехнологічна галузь і який стрімко набуває популярності (див. розд. 5).

Використання молекулярної біології також допомогло зрозуміти фармакологію пептидів та білків багатьма іншими способами. Доступність моноклональних антитіл для радіоімуноаналізу та імуноцитохімії вирішило багато кількісних проблем. Вивчення трансгенних тварин з видаленими, надмірно експресованими або мутованими генами пептидів чи рецепторів дає цінні підказки про їхні функції, як і використання антисенсових олігонуклеотидів, siRNA та редагування генів (CRISPR-Cas9) (див. також розд. 5) для пригнічення цих генів в експериментальних дослідженнях. Контроль синтезу попередника можна вивчити непрямим шляхом – вимірюванням іРНК, для якого розроблено високочутливі та специфічні тести, здатні аналізувати іРНК навіть в одній клітині. Техніка гібридизації *in situ*

дає змогу локалізувати кількість іРНК з мікроскопічною роздільною здатністю.

Отже, перспективи молекулярних досліджень змінилися. Відкриття нових «малих молекул» медіаторів сповільнилося на відміну від нових білків і пептидних медіаторів, де триває швидкий розвиток (Schulze et al., 2014). З часу перших досліджень інтерлейкіну-2 (IL-2) у 1982 р. було виявлено понад 100 цитокінів.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ФАРМАКОЛОГІЇ БІЛКІВ І ПЕПТИДІВ

СТРУКТУРА

Пептидні та білкові медіатори мають загальну довжину від трьох до приблизно 200 амінокислотних залишків, межа розрізнення пептидів і білків є довільною та становить приблизно 50 залишків. Важливою відмінністю є те, що для виконання своєї специфічної функції білкам потрібна складна складчаста структура, тоді як короткі пептиди здебільшого гнучкі. Конкретні залишки в білках і пептидах часто зазнають посттрансляційних модифікацій, таких як *амідування, глікозилювання, ацетилювання, карбоксилювання, сульфатування або фосфорилування*¹. Вони також можуть містити *внутрішньомолекулярні дисульфідні зв'язки*, завдяки яким молекула набуває часткової циклічної конформації, або два чи більше окремих ланцюги, з'єднаних *міжмолекулярними дисульфідними зв'язками*.

Загалом більші білки набувають обмежених конформацій, завдяки чому на їхній поверхні у фіксованих місцях опиняються функціональні групи, що взаємодіють з кількома ділянками на їхніх рецепторах у режимі «замок і ключ». Уявити таку ситуацію для гнучких пептидів, що підходять до рецепторів, – те саме, що намагатися відімкнути двері за допомогою зварених спагетті. Ці особливості дуже перешкоджають раціональному проектуванню непептидних аналогів, які імітують дію білків та пептидів на їхні рецептори (пептидоміметиків). Застосування методів випадкового скринінгу (що може засмутити раціоналістів) все-таки сприяло відкриттю в останні роки багатьох непептидних *антагоністів* – а також і деяких *агоністів* – пептидних рецепторів.

¹ Бактерії погано піддаються посттрансляційним модифікаціям, тому понад половина всіх білкових препаратів (зокрема біофармацевтичних) виробляють з використанням культур клітин ссавців.

ВИДИ БІЛКОВИХ І ПЕПТИДНИХ МЕДІАТОРІВ

Білкові й пептидні медіатори, які секретуються клітинами і діють на поверхневі рецептори тих самих або інших клітин, можна дуже загально розділити на чотири групи:

- нейромедіатори (наприклад, ендогенні опіоїдні пептиди, розд. 43) та нейроендокринні медіатори (наприклад, вазопресин, соматостатин, гормони, секретовані гіпоталамусом, адренкортикотропний гормон (АКТГ), лютеїнізувальний гормон (LH), фолікулостимулювальний гормон (FSH) та тиреотропний гормон (TSH), див. розд. 34–36), які не розглядаються далі в цьому розділі;
- гормони з ненеуронних джерел: це пептиди, отримані з плазми, зокрема ангіотензин (розд. 23) і брадикінін, а також інші гормони, такі як інсулін (розд. 32), ендотелін (розд. 23), передсердний натрійуретичний пептид (розд. 22) та лептин (розд. 33);
- фактори росту: виробляються багатьма різними клітинами і тканинами, які контролюють ріст та диференціацію клітин (особливо у системі кровотворення у дорослих; див. розд. 26);
- медіатори імунної системи (цитокіни, див. далі).

БІОСИНТЕЗ І РЕГУЛЮВАННЯ ПЕПТИДІВ

Звичайно, структура пептидів безпосередньо кодується в геномі, на відміну від структури (скажімо) ацетилхоліну, тому їх внутрішньоклітинне виробництво – це питання звичайного синтезу білка. Процес часто починається з виробництва білка-попередника, в який вбудована бажана кінцева пептидна послідовність. Специфічні протеолітичні ферменти видаляють зрілий активний пептид з цієї пептидної послідовності, що більше нагадує процес створення скульптури, ніж синтезу. У момент синтезу білок-попередник упаковується у везикули, а активний пептид утворюється *in situ*, готовий до вивільнення (рис. 19.1). Отже, тут не потрібні спеціалізовані біосинтетичні шляхи або механізми захоплення чи повторного захоплення, важливі для синтезу і вивільнення більшості непептидних медіаторів (наприклад 5-гідрокситриптаміну [5-НТ]; розд. 16).

ПОПЕРЕДНИКИ ПЕПТИДІВ

Білок-попередник, або *пре-прогормон*, зазвичай завдовжки 100–250 залишків, складається з N-кінцевої *сигнальної послідовності* (пептиду) на N-кінці, за якою йде змінна частина з невідомою функцією, і пептидної ділянки, що може містити кілька копій активних пептидних фрагментів. Часто один попередник містить кілька різних пептидів, а іноді – кілька копій одного пептиду².

Сильно гідрофобна *сигнальна послідовність* полегшує введення білка в ендоплазматичний ретикулум, а потім відщеплюється на ранній стадії, залишаючи *прогормон*.

У прогормональній послідовності активні пептиди зазвичай розмежовуються парами основних амінокислот (Lys-Lys або Lys-Arg), які є точками розщеплення трипсиноподібних протеаз, що вивільняють пептиди. Таке *ендопротейолітичне розщеплення* зазвичай відбувається в апараті Гольджі або секреторних везикулах. Відповідальні за це ферменти відомі як *прогормон-конвертази*. Послідовність прогормонів часто виявляє можливі точки розщеплення, які відокремлюють раніше невідомі пептиди. У деяких випадках (наприклад пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну [CGRP]; див. далі) таким чином було виявлено нові пептидні медіатори, але є багато прикладів, коли їхню функцію ще не визначено. Досі не відомо, чи мають ці пептиди певне призначення, чи не виконують жодних функцій. Також виявляють великі ділянки прогормональної послідовності невідомої функції між активними пептидними фрагментами³.

Процес кодування іРНК для певних прогормонів, що відображає рівень експресії генів, дуже чутливий до фізіологічних умов. Цей тип *контролю транскрипції* є одним з основних механізмів, за допомогою яких протягом середнього та довгострокового періоду відбувається регулювання експресії та вивільнення пептидів. Наприклад, запалення збільшує експресію, а отже, і вивільнення різних цитокінів імунними клітинами (див. розд. 7). Сенсорні нейрони реагують на периферійне запалення підвищеною експресією тахікінінів (речовина Р та нейрокініни А і В), що є важливим у генезі болю при запаленні (див. розд. 43).

РІЗНОМАНІТНІСТЬ У РОДИНАХ ПЕПТИДІВ

Пептиди з подібними або спорідненими послідовностями та діями зазвичай об'єднують у родини. Наприклад, проопіомеланокортин (РОМС) є джерелом АКТГ, меланоцитостимулювальних гормонів (МСГ) та Р-ендорфіну, кожному з яких належить певна роль у контролі запальної реакції (а також інших процесів).

СПЛАЙСИНГ ГЕНІВ ЯК ДЖЕРЕЛО РІЗНОМАНІТНОСТІ

Різноманітність представників родини пептидів може також виникати шляхом сплайсингу генів або під час посттрансляційного оброблення прогормону. Гени містять кодувальні

³ Коли ці великі послідовності з невідомою функцією було виявлено в нашій ДНК, їх назвали «сміттевою ДНК» не тому, що вони були сміттям, а тому, що ми не розуміли їхньої ролі. Як з'ясувалося, «сміттева ДНК» насправді дуже важлива для контролю функції клітин та захворювань тощо. Так само важливим є «сміттевий пептид» з невідомою функцією, тому варто спостерігати за цією сполукою для розкриття її справжньої ролі.

² У безхребетної аплазії один попередник білка містить не менш як 28 копій того самого короткого пептиду.

ділянки (екзони), які чергуються з проміжними некодувальними ділянками (інтрони), і під час транскрибування гена наступна РНК (гетерологічна ядерна РНК [*hnRNA*]) зрощується, щоб видалити інтрони та деякі екзони, утворюючи кінцеву зрілу іРНК, яка потім транслюється. Контроль процесу сплайсингу дає змогу оцінювати клітинний контроль над пептидами, які виробляються.

Наприклад, ген кальцитоніну кодує сам кальцитонін, важливий для метаболізму кісток (розд. 37), а також абсолютно несхожий пептид (CGRP, який бере участь у патогенезі мігрені;

розд. 16). Альтернативний сплайсинг дає змогу клітинам виробляти або прокальцитонін (експресується в клітинах щитоподібної залози), або про-CGRP (експресується у багатьох нейронах) з того самого гена. Речовина P і нейрокінін А – це два тісно пов'язані тахікініни, що належать до однієї родини й кодуються тим самим геном. Результатом альтернативного сплайсингу є виробництво двох білків-посередників; один з них містить обидва пептиди, інший – лише речовину P. Їх співвідношення широко варіює в різних тканинах, які відповідно продукують один або обидва пептиди.

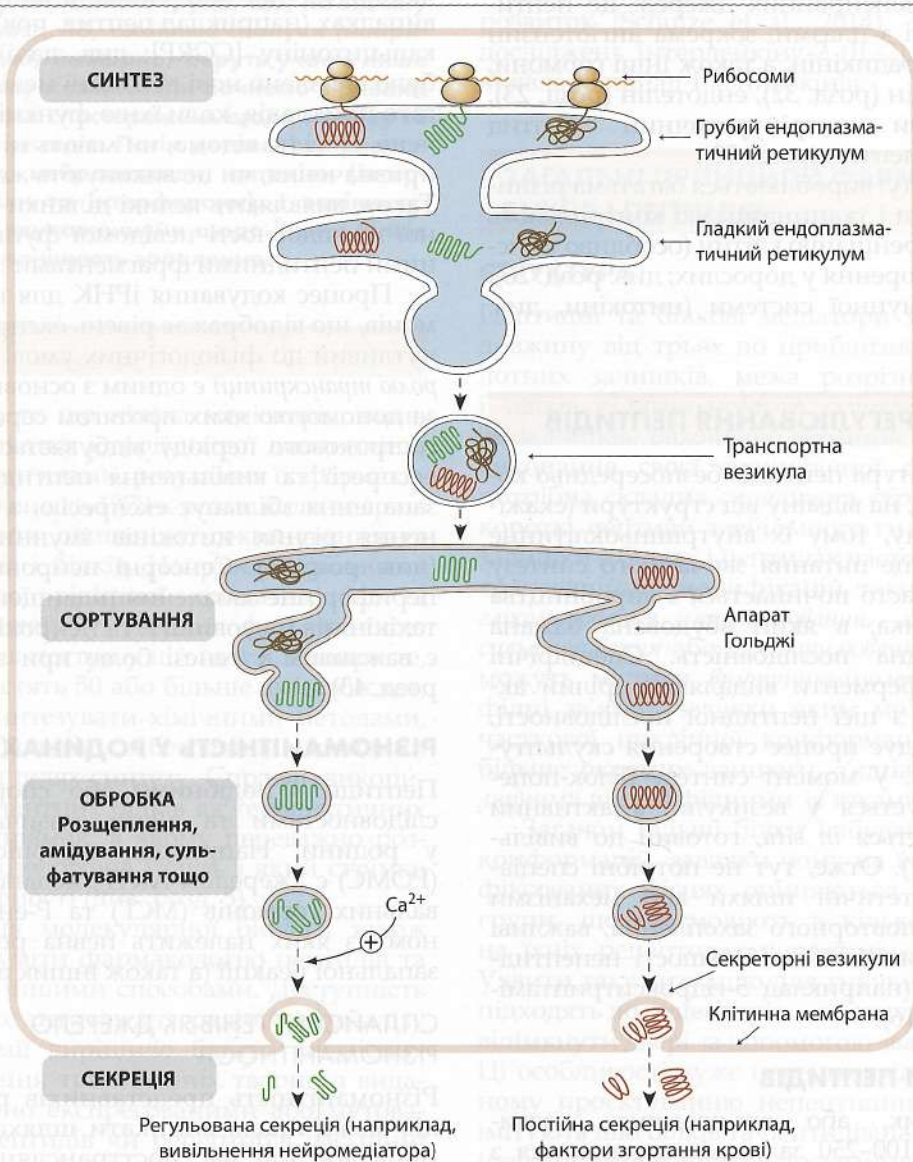


Рис. 19.1 Клітинні механізми синтезу та вивільнення пептидів. Білки, синтезовані рибосомами, пропускаяться через мембрану шорсткого ендоплазматичного ретикулуму, звідки вони транспортуються в транспортних везикулах до апарату Гольджі. Тут вони сортуються й упаковуються в секреторні везикули. Перероблення (розщеплення, глікозилювання, амідування, сульфатування тощо) відбувається в транспортних та секреторних везикулах, а продукти виділяються з клітини шляхом екзоцитозу. Конститутивна секреція (наприклад, білків плазми та факторів згортання крові клітинами печінки) відбувається постійно, і в секреторних везикулах зберігається мало матеріалу. Регульована секреція (наприклад, нейропептидів або цитокінів) виникає у відповідь на збільшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} або інших внутрішньоклітинних сигналів, і матеріал зазвичай зберігається у значній кількості в секреторних везикулах в очікуванні на вивільнення

**ПОСТТРАНСЛЯЦІЙНІ МОДИФІКАЦІЇ
ЯК ДЖЕРЕЛО РІЗНОМАНІТНОСТІ ПЕПТИДІВ**

Багато пептидів, таких як тахікініни та пептиди, пов'язані з АКПГ (див. розд. 34), набувають повну біологічну активність після ферментативного амідування на С-кінці. Тканини також можуть генерувати пептиди різної довжини з тієї самої первинної послідовності під дією певних пептидаз, які розрізають ланцюг у різних точках. Наприклад, прохололецистокінін (проССК) містить послідовності принаймні п'яти ССК-подібних пептидів завдовжки від 4 до 58 амінокислотних залишків, усі з однаковою послідовністю на С-кінці. Сам ССК (33 залишки) є основним пептидом, що виробляється кишківником, тоді як мозок продукує переважно ССК-8. Подібним чином з попередника опіюїдів *продинорфіну* утворюється кілька пептидів із загальною кінцевою послідовністю, пропорції яких варіюють у різних тканинах і в різних нейронах мозку. У деяких випадках (наприклад, медіатор запалення брадікінін) розщеплення пептиду, що відбувається після вивільнення, генерує новий активний пептид (дез-Arg⁹-брадікінін), який діє на інший рецептор, причому внесок обох пептидів у комбіновану запальну відповідь є різною.

МЕТАБОЛІЗМ ТА СЕКРЕЦІЯ ПЕПТИДІВ

Основні механізми, за допомогою яких пептиди синтезуються, упаковуються у везикули, обробляються та секретуються, показано на рис. 19.1. Є два секреторні шляхи – для *конститутивної* та *регульованої* секреції відповідно. Білки, секретовані конститутивним шляхом (наприклад, білки плазми, деякі фактори згортання крові),

не зберігаються в значних кількостях, і секреція пов'язана із синтезом. Регульовану секрецію, як і у багатьох гормонів та медіаторів, контролюють активовані рецепторні сигнали, що зумовлюють підвищення внутрішньоклітинного Ca²⁺ (див. розд. 4), а пептиди, що очікують на вивільнення, зберігаються в цитоплазматичних везикулах. Специфічні білково-білкові взаємодії, ймовірно, відповідають за сортування різних білків та їх спрямування в різні везикули, а також за координацію їх селективного вивільнення. Ідентифікація конкретних білків «обміну», що беруть участь у певних секреторних шляхах, може зрештою надати нові мішені для селективного контролю секреції лікарськими засобами.

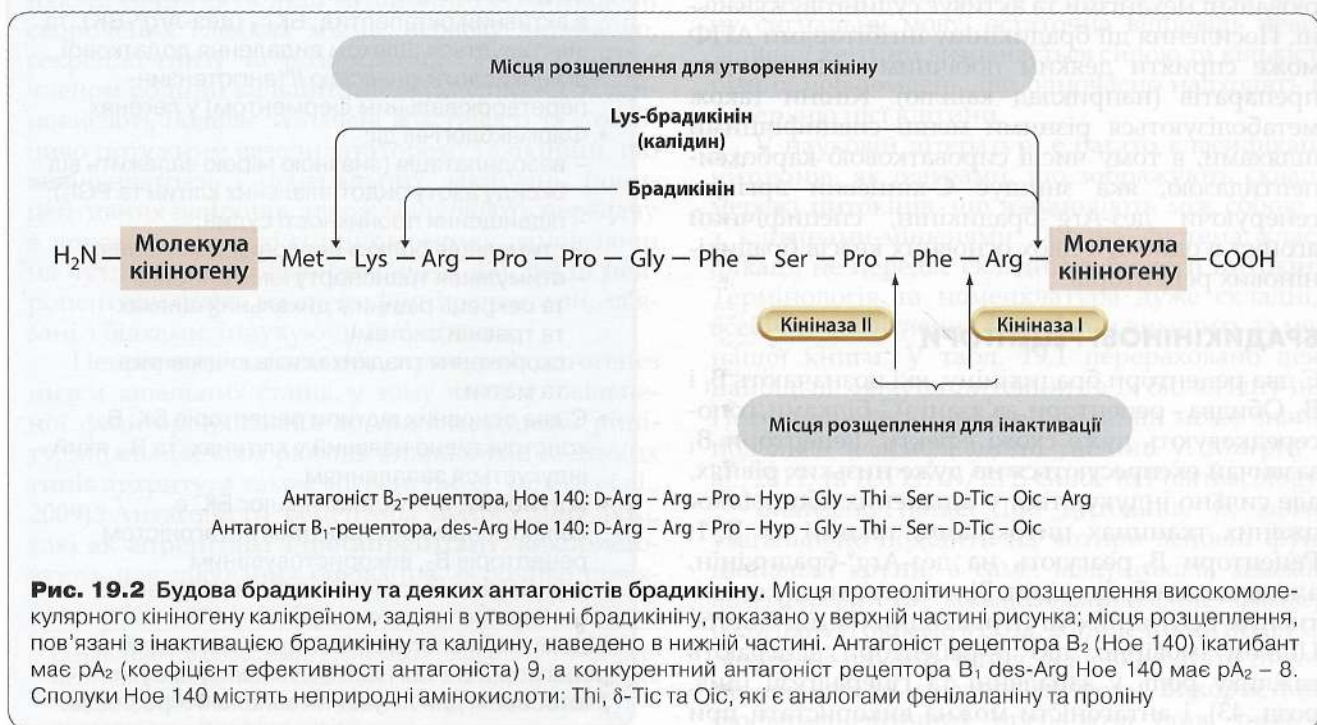
Описавши загальні механізми синтезу, перетворення та вивільнення пептидів, розглянемо деякі важливі медіатори, що належать до цієї категорії.

БРАДИКІНІН

Брадікінін та лізил-брадікінін (*калідин*) – це активні пептиди, що утворюються в результаті протеолітичного розщеплення циркулювальних білків – *кініногенів* – через каскадний шлях протеаз (див. рис. 7.1).

ДЖЕРЕЛО ТА УТВОРЕННЯ БРАДИКІНІНУ

Схема утворення брадікініну з високомолекулярного *кініногену* в плазмі серинової протеази за допомогою *калікреїну* наведено на рис. 19.2. Кініноген – це плазмовий α-глобулін, який існує у формах з високою (M_r 110 000) та низькою



Контроль рівня глюкози в крові та медикаментозне лікування цукрового діабету

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі розглянуто ендокринний контроль рівня глюкози в крові гормонами підшлункової залози, особливо інсуліном, а також глюкагоном і соматостатином та гормонами кишківника (інкретинами) – глюкагоноподібним пептидом-1 (англ. *glucagon-like peptide-1, GLP-1*) та шлунковим інгібувальним пептидом (англ. *gastric inhibitory peptide, GIP*, також відомий як глюкозозалежний інсулінотропний пептид). Ці процеси покладено в основу лікування цукрового діабету препаратами інсуліну (включно з аналогами інсуліну) та іншими гіпоглікемічними засобами – метформіном, похідними сульфонілсечовини, інгібіторами α -глюкозидази, міметиками інкретину тривалої дії, зокрема ексенатидом, гліптінами, які посилюють дію інкретинів, блокуючи їх деградацію, і нирковими інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози-2.

ВСТУП

Інсулін – головний гормон, що контролює метаболізм вуглеводів. Його найбільш вражаючим гострим ефектом є зниження рівня глюкози в крові. Зменшення (або відсутність) секреції інсуліну спричиняє *цукровий діабет*. Це часто поєднується зі зниженою чутливістю до його дії, «інсулінорезистентністю», тісно пов'язаною з ожирінням. Цукровий діабет, відомий з давніх часів, отримав свою назву через виділення цукристої сечі у великих обсягах (завдяки осмотичній діуретичній дії високої концентрації глюкози в сечі). Захворювання на цукровий діабет швидко зростає до масштабів епідемії (разом з ожирінням, розд. 33), а його наслідки є катастрофічними, особливо прискорений розвиток атеросклерозу (інфаркт міокарда і церебральний інфаркт, гангрена або ампутації кінцівок), ниркова недостатність, нейропатія і сліпота.

У цьому розділі спочатку розглянуто контроль рівня цукру в крові. Другу частину розділу присвячено різним видам цукрового діабету та ролі лікарських засобів у їх лікуванні. Цукровий діабет, поряд з ожирінням (розд. 33), артеріальною гіпертензією (розд. 23), дисліпідемією (розд. 24) і жировою інфільтрацією печінки, об'єднують у «метаболічний синдром», проблему, що швидко зростає та пов'язана з багатьма небезпечними для життя станами. Розроблено препарати, які діють на окремі з багатьох ме-

ханізмів, що мають місце при метаболічному синдромі, в тому числі кілька засобів, дія яких спрямована на контроль рівня цукру в крові, проте клінічний успіх їх досі був помірним.

КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ У КРОВІ

Глюкоза є обов'язковим джерелом енергії для мозку дорослої людини, і фізіологічний контроль рівня глюкози в крові відображає необхідність підтримувати достатні запаси енергії з урахуванням періодичного споживання їжі та мінливих метаболічних потреб. Харчування забезпечує більше енергії, ніж потрібно негайно, а надлишкові калорії зберігаються у вигляді глікогену або жиру. Під час постування потрібно регульовано мобілізувати ці запаси енергії. Найважливішим регуляторним гормоном є *інсулін*, дію якого описано далі. Підвищення рівня глюкози в крові стимулює секрецію інсуліну (рис. 32.1), а зниження рівня зменшує його секрецію. Вплив глюкози на секрецію інсуліну залежить від способу введення – внутрішньовенно або перорально. Глюкоза, введена перорально, ефективніше стимулює секрецію інсуліну, оскільки стимулює вивільнення з кишківника гормону *інкретину*, що сприяє секреції інсуліну (див. рис. 32.1). Менш ефективно глюкоза стимулює секрецію інсуліну у хворих на цукровий діабет (рис. 32.2). *Гіпоглікемія*, спричинена надмірною кількістю екзогенного інсуліну, не лише зменшує його ендогенну секрецію, а й зумовлює секрецію масиву «контрінсулярних» гормонів, включно з *глюкагоном*, *адреналіном* (розд. 15), *глюкокортикоїдами* (розд. 34) та *гормоном росту* (розд. 34), які підвищують рівень глюкози в крові. Їхні основні впливи на поглинання глюкози і метаболізм вуглеводів, які є протилежними дії інсуліну, узагальнено в табл. 32.1.

Важливу роль у регуляції рівня глюкози також відіграють нирки. Значна кількість глюкози (приблизно 900 ммоль, або 160 г) щодня фільтрується з плазми в ниркові каналці (Abdul-Ghani et al., 2015). Однак у осіб з нормальним гомеостазом глюкози із сечею її виводиться дуже мало або вона не виводиться взагалі, оскільки ниркові каналцеві котранспортери натрію і глюкози (SGLT) повертають всю відфільтровану глюкозу. Котранспортери – це великі трансмембранні білки (670 амінокислот), які активно транспортують глюкозу проти градієнта концентрації за допомогою механізму, що передбачає

Таблиця 32.1 Вплив гормонів на рівень глюкози в крові

Гормон	Основні дії	Основні стимули для секреції	Основний ефект
Основний регуляторний гормон			
Інсулін	↑ Поглинання глюкози ↑ Синтез глікогену ↓ Глікогеноліз ↓ Глюконеогенез	Гостре підвищення рівня глюкози в крові Інкретини (GIP та GLP-1)	↓ Рівень глюкози в крові
Основні контррегуляторні гормони			
Глюкагон	↑ Глікогеноліз ↑ Глюконеогенез		
Адреналін (епінефрин)	↑ Глікогеноліз	Гіпоглікемія (тобто рівень глюкози в крові < 3 ммоль/л) (наприклад, при фізичному навантаженні, стресі, споживанні їжі з високим вмістом білка) тощо	↑ Рівень глюкози в крові
Глюкокортикоїди	↓ Поглинання глюкози ↑ Глюконеогенез ↓ Поглинання та використання глюкози		
Соматотропін	↓ Поглинання глюкози		

GIP – шлунковий інгібувальний пептид; *GLP-1* – глюкагоноподібний пептид-1

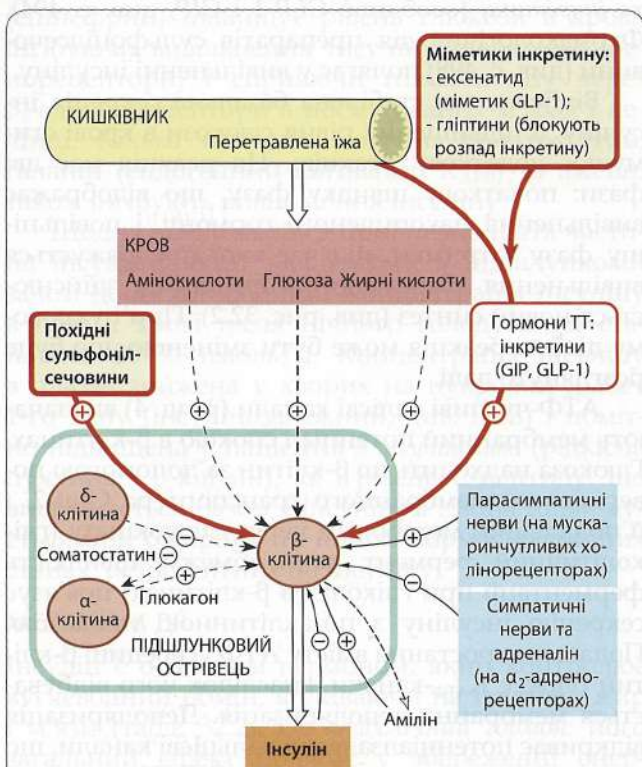
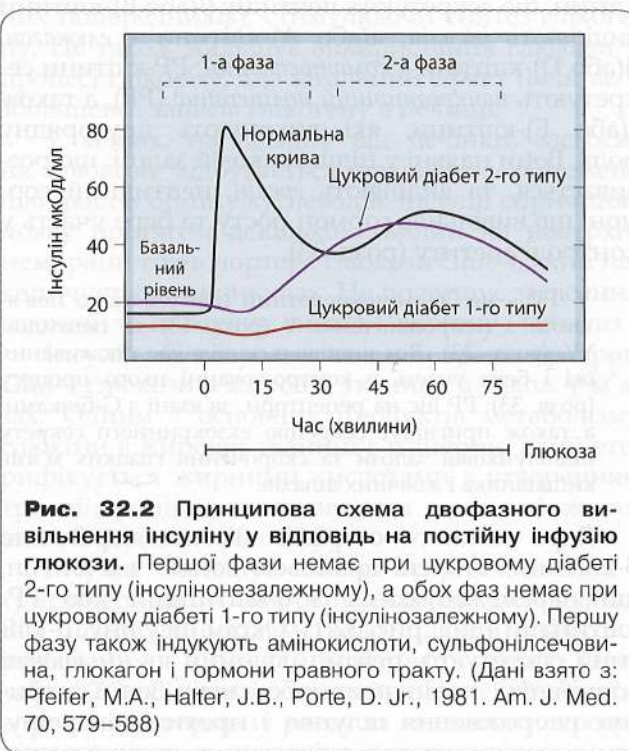


Рис. 32.1 Фактори, що регулюють секрецію інсуліну. Найважливішим фактором є рівень глюкози в крові. Препарати, використовувані для стимуляції секреції інсуліну, показано в червоних блоках. Глюкагон посилює вивільнення інсуліну, але протидіє деяким його периферійним ефектам та підвищує рівень глюкози в крові. *GIP* – шлунковий інгібувальний пептид; *ТТ* – травний тракт; *GLP-1* – глюкагоноподібний пептид-1



ня близько 90 % відфільтрованої ниркової глюкози, тоді як решта 10 % повертається завдяки SGLT1, що має високу спорідненість та низьку місткість і знаходиться далі в прямому сегменті проксимального каналця (DeFronzo et al., 2012). SGLT1 також міститься в серці, легенях і травному тракті (ТТ), тоді як SGLT2 – переважно в нирках, тому селективні інгібітори SGLT2 можуть сприяти виведенню глюкози, не впливаючи на транспорт глюкози в інших органах.

Еволюційна роль SGLT у нирках зумовлена потребою утримувати глюкозу в організмі в часи, коли голодування або нестача їжі були звичним явищем. Однак при цукровому діабеті

з'єднання з транспортом натрію (Abdul-Ghani et al., 2011). У нирці є два варіанти SGLT: у звичайному сегменті проксимального каналця міститься SGLT2, який має низьку спорідненість, але високу місткість і відповідає за відновлен-

ниркова здатність до реабсорбції глюкози підвищується, і глюкоза потрапляє в сечу (глюкозурія) та спричиняє осмотичний діурез (поліурія), що, у свою чергу, призводить до зневоднення, спраги та більшого споживання рідини (полідипсія). Хронічно підвищені концентрації глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом призводять до посиленої експресії SGLT2 та більшої реабсорбції глюкози, тим самим зменшуючи глюкозурію за рахунок збільшення гіперглікемії (De Fronzo et al., 2012). Оскільки SGLT2 є котранспортером, що реабсорбує іони натрію із глюкозою, його підвищена експресія також спричиняє затримку солей та артеріальну гіпертензію.

ГОРМОНИ ОСТРІВЦІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Острівці Лангерганса, ендокринна частина підшлункової залози, містять чотири основних типи клітин, що секретують пептиди: β (або В)-клітини виділяють *інсулін*, α (або А)-клітини – *глюкагон*, δ (або D)-клітини – *соматостатин*, PP-клітини секретують *панкреатичний поліпептид* (PP), а також ϵ (або E)-клітини, які виконують другорядну роль. Вони наявні у підшлунковій залозі, що розвивається, та виділяють *грелін*, пептидний гормон, що вивільняє гормон росту та бере участь у контролі апетиту (розд. 33).

▼ PP – це 36-амінокислотний пептид, тісно пов'язаний з нейропептидом Y (розд. 13) та пептидом YY (розд. 33). Він виділяється під час споживання їжі і бере участь у контролюванні цього процесу (розд. 33): PP діє на рецептори, зв'язані з G-білками, а також пригнічує секрецію екзокринного секрету підшлункової залози та скорочення гладких м'язів кишківника і жовчних шляхів.

Ядро кожного острівця містить переважно β -клітини, оточені крайовою зоною з α -клітин, що перемежуються з δ -клітинами або PP-клітинами (див. рис. 32.1). Окрім інсуліну, β -клітини секретують пептид, відомий як *амілоїдний острівцевий поліпептид*, або *амілін*, який затримує спорожнення шлунка і протидіє інсуліну, стимулюючи розпад глікогену в посмугованих м'язах, і С-пептиду (див. далі). Глюкагон на протилежну інсуліну збільшує рівень глюкози в крові та стимулює розпад білка в м'язах. Соматостатин пригнічує секрецію інсуліну та глюкагону. Він широко розповсюджений поза підшлунковою залозою, а також виділяється з гіпоталамуса, інгібуючи вивільнення гормону росту з гіпофіза (розд. 34).

ІНСУЛІН

Інсулін був першим білком, для якого визначили амінокислотну послідовність (група Сенгера в Кембриджі, 1955 р.). Він складається з двох пептидних ланцюгів (з 21 і 30 амінокислотних залишків), сполучених двома дисульфідними зв'язками.

СИНТЕЗ І СЕКРЕЦІЯ

Як і в інших пептидних гормонів (див розд. 19), спочатку синтезується попередник інсуліну (препроінсулін) у шорсткому ендоплазматичному ретикулумі. Препроінсулін транспортується до апарату Гольджі, де відбувається його протеолітичне розщеплення до проінсуліну, а потім до інсуліну та фрагмента з невизначеною функцією, так званого С-пептиду¹. Інсулін і С-пептид зберігаються в клітинах у вигляді гранул, і, як правило, спільно секретуються шляхом екзоцитозу в еквімолярних кількостях разом з меншими і змінними кількостями проінсуліну.

Основним фактором, що контролює синтез та секрецію інсуліну, є концентрація глюкози в крові (див. рис. 32.1); β -клітини реагують як на абсолютну концентрацію глюкози, так і на швидкість зміни рівня глюкози в крові. Іншими фізіологічними стимуляторами секреції інсуліну є амінокислоти (зокрема аргінін і лейцин), жирні кислоти, парасимпатична нервова система та *інкретини* (особливо *GLP-1* і *GIP*, див. с. 494). Фармакологічна дія препаратів сульфонілсечовини (див. с. 498) полягає у вивільненні інсуліну.

Відбувається стабільна базальна секреція інсуліну, а підвищення рівня глюкози в крові стимулює додаткову реакцію. Ця реакція має дві фази: початкову швидку фазу, що відображає вивільнення накопиченого гормону, і повільнішу фазу затримки, під час якої продовжується вивільнення збереженого гормону та здійснюється новий синтез (див. рис. 32.2). При цукровому діабеті реакція може бути зміненою, що буде розглянуто далі.

АТФ-чутливі калієві канали (розд. 4) визначають мембранний потенціал спокою в β -клітинах. Глюкоза надходить до β -клітин за допомогою поверхневого мембранного транспортера *Glut-2*, і її подальший метаболізм через глюकोкіназу (гліколітичний фермент, який обмежує швидкість ферментації при гліколізі в β -клітинах) пов'язує секрецію інсуліну з позаклітинною глюкозою. Подальше зростання вмісту АТФ усередині β -клітин блокує K_{ATP} -канали, внаслідок чого відбувається мембранна деполяризація. Деполяризація відкриває потенціалзалежні кальцієві канали, що приводить до входження іонів Ca^{2+} . Це запускає секрецію інсуліну за наявності посилювальних месенджерів, зокрема діацилгліцерину, неестерифікованої арахідонової кислоти (яка полегшує подальше надходження Ca^{2+}) та 12-ліпоксигеназних похідних арахідонової кислоти (переважно 12-S-гідроксиейкозатетраєнова кислота, або 12-S-HETE, див. розд. 18). Фосфоліпази зазвичай активуються Ca^{2+} , але вільна арахідонова кислота вивільняється в β -клітинах за допомогою чутливої до АТФ і нечутливої до Ca^{2+} (англ. ATP-sensitive Ca^{2+} insensitive, ASCI) фосфоліпази A_2 .

¹ Не плутати з С-реактивним білком, що є гострофазовим агентом, який використовують у клінічній практиці як індикатор запалення (розд. 7).

Таблиця 32.2 Ефекти інсуліну при вуглеводному, жировому та білковому обмінах

Тип обміну речовин	Клітини печінки	Жирові клітини	М'язи
Обмін вуглеводів	↓ Глюконеогенез ↓ Глікогеноліз ↑ Гліколіз ↑ Глікогенез	↑ Поглинання глюкози ↑ Синтез гліцерину	↑ Поглинання глюкози ↑ Гліколіз ↑ Глікогенез
Обмін жирів	↑ Ліпогенез ↓ Ліполіз	↑ Синтез тригліцеридів ↑ Синтез жирних кислот ↓ Ліполіз	
Обмін білків	↓ Розпад білка	–	↑ Поглинання амінокислот ↑ Синтез білка

Отже, у β -клітинах надходження Ca^{2+} і виробництво арахідонової кислоти визначає АТФ, пов'язуючи енергетичний статус клітини із секрецією інсуліну.

Вивільнення інсуліну гальмує симпатична нервова система (див. рис. 32.1). Адреналін (епінефрин) підвищує рівень глюкози в крові, інгібуючи вивільнення інсуліну (через α_2 -адренорецептори) і сприяючи глікогенолізу через β_2 -адренорецептори в посмугованих м'язах і печінці. Кілька пептидів, зокрема соматостатин, галанін (ендогенний активатор K_{ATP}) та амелін, також інгібують вивільнення інсуліну.

Щодня вивільняється приблизно п'ята частина інсуліну, який зберігається в підшлунковій залозі дорослої людини. Концентрація інсуліну в плазмі крові після нічного голодування становить 20–50 пмоль/л. Концентрація інсуліну в плазмі знижена у хворих на цукровий діабет 1-го типу (інсулінозалежний; див. далі) і помітно підвищена у пацієнтів з інсуліновою (рідкісна пухлина з β -клітин), як і рівень С-пептиду, що вивільняється разом з інсуліном². Вона підвищується при ожирінні та інших нормоглікемічних станах, резистентних до інсуліну.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Інсулін є основним гормоном, який контролює вуглеводний обмін, впливаючи на печінку, жир і м'язи (табл. 32.2). Це анаболічний гормон: його загальний ефект полягає у збереженні енергії завдяки полегшенню засвоєння та зберігання глюкози, амінокислот та жирів після їжі. Він різко зменшує рівень глюкози в крові. Отже, падіння вмісту інсуліну в плазмі збільшує рівень глюкози в крові. Біохімічні шляхи, за допомогою яких інсулін здійснює вплив, узагальнено на

рис. 32.3, а молекулярні аспекти цього механізму розглянуто нижче.

Інсулін впливає на метаболізм глюкози в більшості тканин, особливо в печінці, де він пригнічує глікогеноліз (розщеплення глікогену) і глюконеогенез (синтез глюкози з неуглеводних попередників), стимулюючи синтез глікогену. Це також збільшує використання глюкози у процесі гліколізу, але загальний ефект полягає у збільшенні запасів глікогену в печінці.

У м'язах, на відміну від печінки, засвоєння глюкози відбувається повільно і обмежене швидкістю обміну вуглеводів. Інсулін спричиняє появу протягом декількох хвилин на поверхні мембрани транспортера глюкози Glut-4, який накопичується у везикулах. Це полегшує засвоєння глюкози та стимулює синтез глікогену і гліколіз.

Інсулін збільшує поглинання транспортером Glut-4 глюкози в жировій тканині, а також у м'язах. Одним з основних продуктів метаболізму глюкози в жировій тканині є гліцерин, який етерифікується жирними кислотами з утворенням тригліцеридів, впливаючи тим самим на жировий обмін (див. табл. 32.2).

Інсулін збільшує синтез жирних кислот і тригліцеридів у жировій тканині та печінці. Він інгібуює ліполіз, частково шляхом дефосфорилювання – а отже, й інактивації – ліпаз (див. табл. 32.2). Він також пригнічує ліполітичну дію адреналіну, гормону росту та глюкокагону, протидіючи їхнім впливам на аденілатциклазу.

Інсулін стимулює всмоктування амінокислот у м'язах та збільшує синтез білка. Це також зменшує катаболізм білка та інгібуює окиснення амінокислот у печінці.

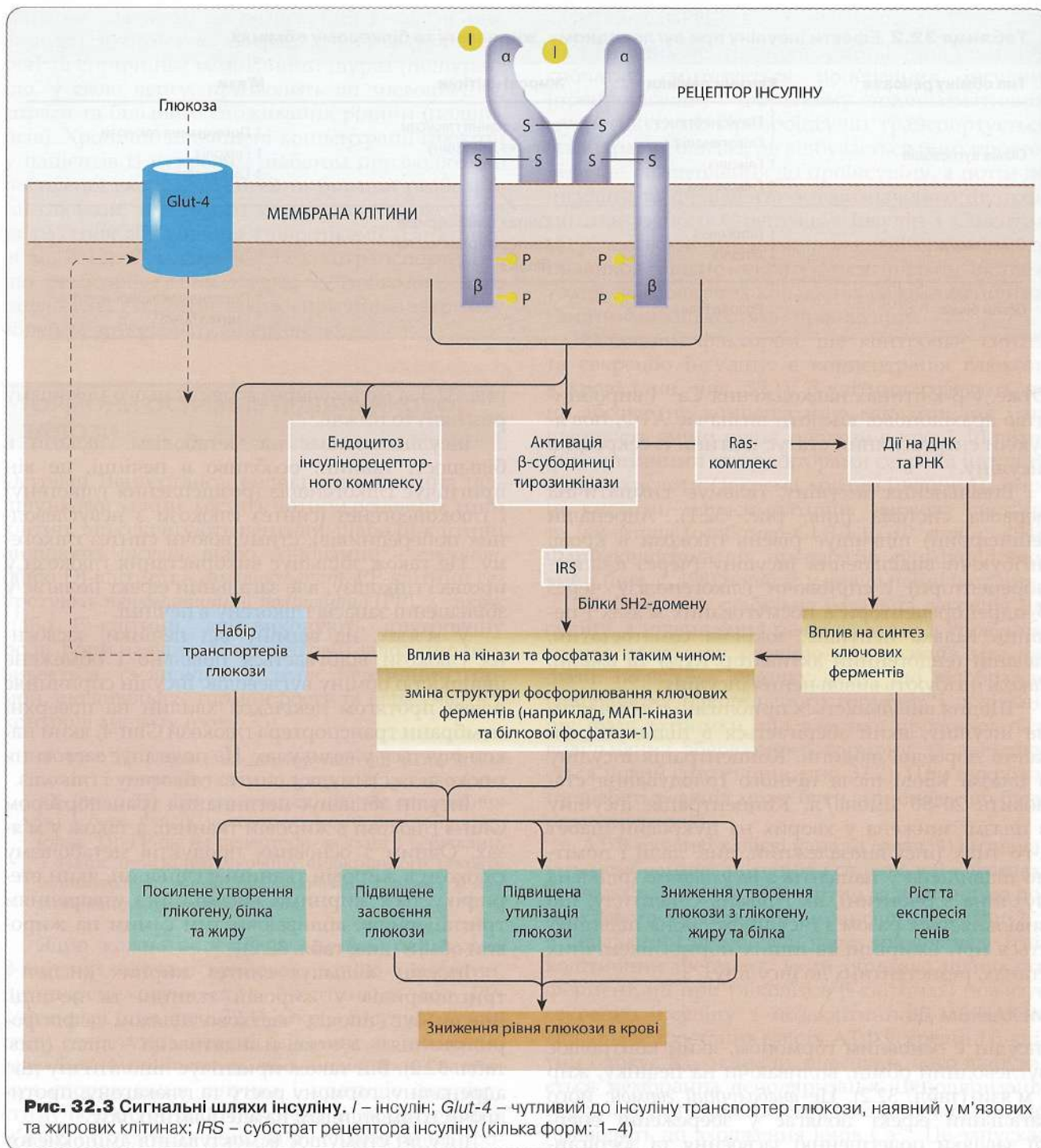
До інших метаболічних ефектів інсуліну належить транспортування до клітин K^+ , Ca^{2+} , нуклеозидів та неорганічного фосфату³.

Довготривалі ефекти інсуліну

Окрім швидкого впливу на метаболізм, що проявляється у змінах активності ферментів і транспортних білків, інсулін має довготривалі

² Інсулін для ін'єкцій не містить С-пептиду, а отже, забезпечує відмінність ендogenous та екзогенного інсуліну. Це використовують для диференціації інсуліноми (інсуліносекретувальної пухлини, що спричиняє циркуляцію високого рівня інсуліну з високим вмістом С-пептиду) та приховування введеного інсуліну (високий рівень інсуліну із низьким вмістом С-пептиду). Навмисне провокування гіпоглікемії шляхом самоін'єкцій інсуліну є загальновізним, хоча й незвичним проявом психічного розладу, особливо у медичних працівників, – це також застосовувалось у вбивствах.

³ Дію на K^+ використовують при невідкладному лікуванні гіперкаліємії шляхом внутрішньовенного введення глюкози з інсуліном (див. розд. 30).



лі ефекти завдяки зміненому синтезу ферментів. Це важливий анаболічний гормон під час внутрішньоутробного розвитку плода. Він стимулює проліферацію клітин (мітогенна дія) і бере участь у соматичному та вісцеральному рості та розвитку.

Мітогенні дії інсуліну викликають велике занепокоєння при розробленні його аналогів; **інсулін гларгін** (широко використовуваний аналог; див. с. 497) чинить у 6–8 разів більший мітогенний вплив, ніж природний людський інсулін, і культивовані клітини раку грудної

залози проліферують у відповідь на близькі до терапевтичних концентрації цього аналога *in vitro*, хоча не відомо, чи є якась клінічно значуща паралель *in vivo*. У щурів, яким давали один аналог інсуліну тривалої дії, з'явилися пухлини грудних залоз.

Механізм дії

Інсулін зв'язується з певним рецептором на поверхні клітин-мішеней. Рецептор являє собою великий трансмембранний глікопротеїновий комплекс, що належить до кіназа-зв'язаних ре-

цепторів тирозинкінази (3-й тип, розд. 3) і складається з двох і більше субодиниць (див. рис. 32.3).

Зайняті рецептори агрегуються в кластери, які згодом інтерналізуються у везикулах, що призводить до зниження регуляції. Інтерналізований інсулін розкладається в лізосомах, але рецептори рециркулюють до плазматичної мембрани.

▼ Механізми передавання сигналу, завдяки яким відбувається біологічний вплив інсуліну на зв'язування рецепторів, є складними. Рецептор аутофосфорильовання – перший крок у сигнальній трансдукції – є результатом димеризації, що дає змогу кожен рецептор фосфорильовати з іншого боку, як описано в розд. 3.

Білки субстрату інсулінового рецептора (IRS) зазнають швидкого тирозин-фосфорильовання у відповідь на дію інсуліну та інсуліноподібного фактора росту-1, але не інших факторів росту. Найкраще вивченим субстратом є IRS-1, що містить 22 залишки тирозину, які є потенційними місцями фосфорильовання. Він взаємодіє з білками, у складі яких наявний так званий SH2-домен (див. розд. 3, рис. 3.15), передаючи тим самим сигнал інсуліну. Нокаутні миші, у яких видалено IRS-1, виявляють знижену реакцію на інсулін (стійкі до інсуліну), але у них не розвивається діабет завдяки надійній компенсації через підвищену секрецію інсуліну β-клітинами. На відміну від них, у мишей, у яких немає IRS-2, компенсації не відбувається і виникає явний діабет, тобто ген IRS-2 потенційно може впливати на розвиток цукрового діабету 2-го типу в людей (білки IRS розглянуто в роботі: Lavin et al., 2016). Активація фосфатидилінозитол-3-кінази шляхом взаємодії її домену SH2 з фосфорильованою IRS дає кілька важливих ефектів, зокрема залучення чутливих до інсуліну транспортерів глюкози (Glut-4) з апарату Гольджі до плазматичної мембрани в м'язових і жирових клітинах.

Більш довготривалі дії інсуліну спричиняють вплив на ДНК і РНК, що частково опосередковано принаймні сигнальним комплексом Ras. Ras – це білок, який регулює ріст клітин та цикли між активною формою, зв'язаною з ГТФ, та неактивною формою, зв'язаною з ГДФ (див. розд. 3 і 57). Інсулін зміщує рівновагу на користь активної форми та ініціює каскад фосфорильовання, що активує мітоген-активовану протеїнкіназу (МАПК), яка, у свою чергу, активує кілька факторів ядерної транскрипції, що приводить до експресії генів, котрі беруть участь у рості клітин та в проміжному метаболізмі.

Використання інсуліну для лікування цукрового діабету розглянуто далі.

ГЛЮКАГОН

СИНТЕЗ І СЕКРЕЦІЯ

Глюкагон – це одноланцюговий 21-амінокислотний поліпептид, що синтезується переважно в клітинах острівців, а також у верхніх відділах травного тракту. Він має значну структурну гомологію з іншими гормонами травного тракту, зокрема секретином, вазоактивним інтестинальним пептидом та GIP (див. розд. 31).

Секрецію глюкагону стимулюють амінокислоти (особливо L-аргінін), а також споживання їжі з високим вмістом білка, однак добові коливання концентрації глюкагону в плазмі менші, ніж інсуліну. Секрецію глюкагону стимулює

Ендокринна функція підшлункової залози та глюкоза в крові



- Острівці Лангерганса виділяють інсулін з β-клітин, глюкагон з α-клітин і соматостатин з δ-клітин.
- Секрецію інсуліну стимулюють кілька факторів, але головним з них є рівень глюкози в крові. Також важливою є роль інкретинів, особливо шлункового інгібувального пептиду (GIP) та глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), що виділяються відповідно K- та L-клітинами в кишківнику.
- Інсулін має важливу метаболічну функцію як гормон накопичення енергії, а також впливає на ріст та диференціацію клітин. Це знижує рівень глюкози в крові за рахунок:
 - підвищення всмоктування глюкози у м'язову та жирову тканини через Glut-4;
 - збільшення синтезу глікогену;
 - зниження глюконеогенезу;
 - зменшення розпаду глікогену.
- Глюкагон – це мобілізувальний гормон, що стимулює глюконеогенез та глікогеноліз, а також ліполіз і протеоліз. Це підвищує рівень цукру в крові, а також збільшує силу серцевих скорочень.
- Цукровий діабет – це хронічний метаболічний розлад, при якому спостерігається гіперглікемія. Є два основних його типи:
 - цукровий діабет 1-го типу (інсулінозалежний) з абсолютним дефіцитом інсуліну;
 - цукровий діабет 2-го типу (інсулінонезалежний) з відносним дефіцитом інсуліну, пов'язаним зі зниженою чутливістю до його дії (інсулінорезистентність).

низька, а інгібує висока концентрація глюкози та жирних кислот у плазмі. Активність симпатичного нерва і циркулюючий адреналін стимулюють вивільнення глюкагону через β-адренорецептори. Активність парасимпатичного нерва також збільшує секрецію глюкагону, тоді як соматостатин, що виділяється з δ-клітин, які прилягають до α-клітин – секреторів глюкагону, пригнічує його вивільнення.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Глюкагон підвищує рівень глюкози в крові, а також спричиняє розщеплення жиру та білків. Його вплив на специфічні рецептори, зв'язані з G-білками, стимулює аденіліциклазу, і це дещо схоже на дію адреналіну, опосередковані β-адренорецепторами. Однак, на відміну від адреналіну, метаболічні ефекти глюкагону вираженіші, ніж серцево-судинні. Глюкагон активніше впливає на печінку, тоді як метаболічні дії адреналіну більше позначаються на м'язовій та жировій тканині. Глюкагон стимулює розпад глікогену та глюконеогенез, а також інгібує синтез глікогену та окиснення глюкози. Отже, його метаболічні дії на тканини-мішені протилежні впливу інсу-

Клінічне використання глюкагону



- **Глюкагон** можна вводити внутрішньом'язово або підшкірно, а також внутрішньовенно.
- Лікування *гіпоглікемії* у непритомних пацієнтів (які не можуть пити самостійно); на відміну від внутрішньовенного введення глюкози, глюкагон може вводити немедичний персонал (наприклад, подружжя або бригада швидкої допомоги). Це корисно, якщо важко отримати доступ до вен.
- Лікування *гострої серцевої недостатності*, спричиненої антагоністами β -адренорецепторів.

ліну. Глюкагон збільшує частоту і силу серцевих скорочень, хоч і менш помітно, ніж адреналін.

Інформацію про клінічне застосування глюкагону наведено у відповідному блоці.

СОМАТОСТАТИН

Соматостатин секретують δ -клітини острівців Лангерганса. Він також утворюється в гіпоталамусі, де пригнічує вивільнення гормону росту (див. розд. 33). В острівцях соматостатин пригнічує вивільнення інсуліну та глюкагону. **Октреотид** є аналогом соматостатину тривалої дії. Він інгібує вивільнення певних гормонів, і в клінічній практиці його застосовують для полегшення симптомів при деяких рідкісних ендокринних пухлинах травного тракту та підшлункової залози, а також для лікування акромегалії⁴ (ендокринний розлад, спричинений функціонуванням пухлини клітин, що виділяють гормон росту з передньої частки гіпофіза; див. розд. 34).

АМІЛІН (ОСТРІВЦЕВИЙ АМІЛОЇДНИЙ ПОЛІПЕПТИД)

▼ Термін *амілоїд* стосується аморфних відкладень білка в різних тканинах, які виникають при певних захворюваннях, в тому числі при деяких нейродегенеративних хворобах (див. розд. 41). Амілоїдні відкладення трапляються в підшлунковій залозі хворих на цукровий діабет, хоча невідомо, чи це функціонально важливо. Основним компонентом амілоїду підшлункової залози є пептид, що містить 37 амінокислотних залишків, відомий як острівцевий амілоїдний поліпептид, або амілін. Разом з інсуліном він зберігається у секреторних гранулах β -клітин і спільно секретується з ним. Амілін затримує спорожнення шлунка. Вищі від фізіологічних його концентрації стимулюють розпад глікогену до лактату в посмугованих м'язах. Амілін також інгібує секрецію інсуліну (див. рис. 32.1). Він структурно пов'язаний з кальцитоніном (див. розд. 37) і має слабкий кальцитоніноподібний вплив на метаболізм кальцію та активність остеокластів. Також амілін приблизно на

50 % ідентичний пептиду, пов'язаному з геном кальцитоніну (CGRP; див. розд. 19), і його великі дози, введені внутрішньовенно, спричинюють розширення судин, імовірно, діючи на рецептори CGRP.

Прамлінтид, аналог аміліну з трьома замінами проліну, які зменшують його схильність до об'єднання в нерозчинні фібрили, у США схвалено для лікування хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів, які вживають інсулін під час приймання їжі, але не досягли задовільного рівня контролю глюкози. Його вводять підшкірно перед кожним основним прийомом їжі як доповнення до інсуліну, і він знижує потребу в інсуліні. Прамлінтид зменшує швидкість спорожнення шлунка та рівень підвищення глюкагону після їжі. До небажаних ефектів належать гіпоглікемія і нудота, тому він протипоказаний пацієнтам із втратою моторики шлунка (гастропарезом), з діабетичною автономною нейропатією (Younk et al., 2011).

ІНКРЕТИНИ

У 30-ті роки ХХ ст. Ла Барр (La Barre) припустив, що неочищений секретин містить два активних варіанти: «екскретин», котрий стимулює екзокринну частину підшлункової залози, й «інкретин», який стимулює вивільнення інсуліну. Він висунув гіпотезу, що інкретин може бути корисним для лікування діабету. Термін «екскретин» не прижився (імовірно, через асоціації з іншими функціями організму – принаймні для англосаксонського вуха), але «інкретини» приблизно через 80 років почали використовувати як ліки, і тепер їх ліцензовано для клінічного використання (див. далі). Дію інкретину виявили завдяки пептидним гормонам, що виділяються з кишківника, переважно *GIP* та *GLP-1*, які є членами надродина глюкагонових пептидів (розд. 19). *GIP* – це 42-амінокислотний пептид, який зберігається в ентероендокринних *K*-клітинах у дванадцятипалій кишці та проксимальній частині товстої кишки і секретується ними. *GLP-1* секретують *L*-клітини, які ширше розподілені в кишківнику, зокрема в клубовій і товстій кишках, а також більш проксимально. Після споживання їжі виділяються дві форми *GLP-1*: амід *GLP-1(7-37)* та *GLP-1(7-36)*. Більшу частину циркуляційної активності зумовлює амід *GLP-1(7-36)*. Вивільнення *GIP* та *GLP-1* завдяки споживанню їжі забезпечує ранню стимуляцію секреції інсуліну до того, як абсорбована глюкоза або інші продукти травлення потраплять на клітини острівців у порталному кровоотоці (див. рис. 32.1). Окрім стимулювання виділення інсуліну обидва ці гормони пригнічують секрецію глюкагону підшлункової залози та уповільнюють швидкість всмоктування перетравленої їжі, зменшуючи спорожнення шлунка. Вони також беруть участь у контролі над споживанням їжі за допомогою відчуття апетиту та насичення (див. розд. 33). Дії *GIP* та *GLP-*

⁴ Октреотид застосовують або короткочасно перед операцією на пухлині гіпофіза, або перед проведенням променевої терапії пухлини, або в разі неефективності інших методів лікування.

1 швидко припиняє дипептидилпептидаза-4 (DPP-4). Цей фермент є мембранним білком з досить широкою субстратною специфічністю (наприклад, він бере участь у пригніченні злочасних новоутворень і в атерогенезі; Waumans et al., 2015), але його інгібітори застосовують для лікування цукрового діабету (див. далі, с. 501).

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Цукровий діабет – це хронічне порушення обміну речовин, для якого характерна підвищена концентрація глюкози в крові – гіперглікемія (концентрація глюкози в плазмі натще > 7,0 ммоль/л або > 11,1 ммоль/л через 2 год після їди), що зумовлено дефіцитом інсуліну, часто в поєднанні з інсулінорезистентністю. Є два основних типи цукрового діабету:

1. **Цукровий діабет 1-го типу** (раніше відомий як інсулінозалежний цукровий діабет – *англ.* insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM, або діабет неповнолітніх), при якому спостерігається абсолютний дефіцит інсуліну.
2. **Цукровий діабет 2-го типу** (раніше відомий як інсулінонезалежний цукровий діабет – *англ.* non insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM, або діабет зрілих пацієнтів), при якому спостерігається відносний дефіцит інсуліну, пов'язаний зі зниженою чутливістю до його дії (інсулінорезистентність).

Гіперглікемія виникає внаслідок неконтрольованого виведення глюкози з печінки та зменшення засвоєння глюкози скелетними м'язами при зниженому синтезі глікогену. Дефіцит інсуліну призводить до втрати м'язової тканини через посилений розпад і зменшення синтезу білків. Діабетичний кетоацидоз – це гострий надзвичайний стан, що переважно спостерігається у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. Він розвивається за відсутності інсуліну через прискорене розщеплення жиру до ацетил-КоА, що за відсутності аеробного вуглеводного обміну перетворюється на ацетоацетат і β-гідроксибутират (які спричиняють ацидоз) та ацетон (кетон).

Унаслідок порушення обміну речовин при діабеті розвиваються різні ускладнення, часто це відбувається протягом декількох років. Багато з них є результатом захворювання судин – великих (макросудинна хвороба) або малих (мікроангіопатія). Порушення функціонування ендотелію судин (див. розд. 23) є ранньою і критичною подією у розвитку судинних ускладнень. Вільні радикали кисню, протеїнкіназа C і неферментні продукти глюкози та альбуміну є *кінцевими продуктами лікування* (*англ.* advanced glycation and products, AGE). До макросудинних хвороб належать прискорення утворення атером (розд. 24) та їх тромботичних ускладнень (розд. 25), більш серйозних у пацієнтів із цукровим діабетом. Мікроангіопатія є відмітною рисою цукрово-

го діабету і особливо уражує сітківку, нирки та периферійні нерви. Цукровий діабет є найпоширенішою причиною хронічної ниркової недостатності, величезною проблемою, що швидко зростає, та великим тягарем для суспільства і окремих пацієнтів. Супутня артеріальна гіпертензія сприяє прогресуванню ураження нирок, а її лікування уповільнює прогресування діабетичної нефропатії та зменшує ризик інфаркту міокарда. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністи рецепторів ангіотензину (розд. 23) ефективніше запобігають діабетичній нефропатії, ніж інші антигіпертензивні препарати, можливо, тому, що вони запобігають фібропроліферативній дії ангіотензину II та альдостерону.

Діабетична нейропатія⁵ пов'язана з накопиченням осмотично активних метаболітів глюкози, що утворюються під дією альдозоредуктази, але *інгібітори альдозоредуктази* не виправдали очікувань як терапевтичні препарати (див. огляд у: Farmer et al., 2012).

Цукровий діабет 1-го типу може виникнути в будь-якому віці, але зазвичай його симптоми вперше з'являються у молодих пацієнтів (дітей або підлітків), які не страждають на ожиріння. Наявна спадкова схильність, зі збільшенням частоти у 10–15 разів у родичів першого ступеня спорідненості, та сильні асоціації з конкретними антигенами гістосумісності (типи HLA). Вважають, що для виникнення цієї хвороби у генетично схильних людей, наприклад ідентичних близнюків, необхідні подібні навколишні фактори або вірусні інфекції (наприклад, вірус Коксакі або ЕСНО-вірус). Вірусна інфекція може пошкодити β-клітини підшлункової залози та відкрити антигени, які ініціюють аутоімунний процес. Пацієнт стає явним діабетиком лише тоді, коли знищено понад 90 % β-клітин. Цей патогенез хвороби дає привабливу перспективу на стадії, що передують діабетичній, а також розроблення різних стратегій, зокрема імуносупресії, ранньої інсулінотерапії, застосування антиоксидантів, нікотинамідів та багатьох інших; поки що вони не виявили сподіваної ефективності, проте залишаються дуже активною сферою досліджень.

Для цукрового діабету 2-го типу характерні як інсулінорезистентність (що передують явній хворобі), так і порушення секреції інсуліну; кожна з цих ланок патогенезу важлива. Такі пацієнти часто страждають на ожиріння і, як правило, захворюваність поступово зростає з віком у міру зниження функції β-клітин. Лікування починають з дієтотерапії, хоча зазвичай виникає потреба у пероральних гіпоглікемічних препаратах, і більшість пацієнтів зрештою отримують користь

⁵ Нейропатія («хвороба нервів») спричиняє дисфункцію периферійних нервових волокон, яка може бути руховою, сенсорною або вегетативною. Діабетична нейропатія часто спричиняє оніміння за типом «панчохи», викликане пошкодженням чутливих волокон, а постуральна гіпотензія й еректильна дисфункція зумовлені вегетативною нейропатією.

від екзогенного інсуліну. Перспективні дослідження продемонстрували суттєве погіршення контролю цукрового діабету⁶ зі збільшенням віку та тривалості захворювання.

Секреція інсуліну (базальна та у відповідь на споживання їжі) у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів контрастує з цими показниками у здорових осіб (див. рис. 32.2).

Окрім двох основних, описаних вище, є багато інших, менш поширених, форм цукрового діабету (наприклад, синдроми, пов'язані з аутоантитілами, спрямованими проти інсулінових рецепторів, які зумовлюють тяжку інсулінорезистентність, функціональні α -клітинні пухлини, «глюкагономи» та багато інших рідкісних випадків); гіперглікемія також може бути клінічно важливим побічним ефектом вживання певних препаратів, зокрема глюкокортикоїдів (розд. 34), високих доз тiazидних діуретиків (розд. 30) та деяких інгібіторів протеази, використовуваних для лікування ВІЛ-інфекції (розд. 53).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ПРИ ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Основними групами препаратів є такі:

Лікарські засоби, які вводять шляхом ін'єкцій:

- інсулін у різних формах та складах (застосовують при цукровому діабеті 1-го та 2-го типів);
- міметики інкретину (наприклад, **ексенатид, ліраглутид**).

Пероральні засоби (застосовують при цукровому діабеті 2-го типу):

- бігуаніди (наприклад, **метформін**);
- похідні сульфонілсечовини (наприклад, **толбутамід, глібенкламід, гліпізид**) та супутні препарати (наприклад, **репаглінід, натеглінід**);
- тiazолідиндіони (наприклад, **піоглітазон**);
- гліптіни (наприклад, **ситагліптин**);
- інгібітори транспорту глюкози (наприклад, **емпагліфлозин**).

ЛІКУВАННЯ ІНСУЛІНОМ

Вплив інсуліну та механізм його дії описано раніше. Тут ми розглянемо ключові для його терапевтичного використання фармакокінетичні аспекти та побічні ефекти. Раніше для клінічних потреб використовували інсулін, отриманий від тварин (свиней або биків), але нині майже повністю він є людським (виготовленим в експресійних системах за технологією рекомбінантної ДНК, розд. 5). Тваринні інсуліни можуть викликати імунну відповідь; меншою

мірою це стосується рекомбінантних людських інсулінів. Попри це, рекомбінантний інсулін стабільніший за якістю, ніж інсуліни, екстраговані з підшлункової залози тварин. Як і раніше, дози інсулінів оцінюють не за масою, а кількісно в одиницях активності (розд. 8), відомих лікарям і пацієнтам.

Фармакокінетичні аспекти та препарати інсуліну

Інсулін руйнується у травному тракті, тому зазвичай його вводять шляхом ін'єкцій – переважно підшкірно або внутрішньовенно, іноді в надзвичайних ситуаціях внутрішньом'язово. У рідкісних випадках для пацієнтів з цукровим діабетом інсулін може бути використаний інтраперитонеально за допомогою безперервного інфузійного насоса або при амбулаторному перитонеальному діалізі для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності. Інші потенційні підходи передбачають застосування біорозкладних полімерних мікросфер з інсуліном як форми зі сповільненим вивільненням та інкапсулювання інсуліну з лектином у глюкозопроникну мембрану⁷. Період напіввиведення інсуліну після всмоктування становить приблизно 10 хв. Він інактивується ферментами в печінці та нирках, а 10 % виводиться із сечею. Ниркова недостатність знижує потребу в інсуліні.

Однією з головних проблем використання інсуліну є уникнення значних коливань його концентрації в плазмі та, отже, рівня глюкози в крові. Залежно від рецептури препарати відрізняються за часом свого пікового ефекту та тривалістю дії. *Розчинний інсулін* виявляє швидкий і короткочасний ефект. Препарати тривалішої дії отримують шляхом осадження інсуліну протаміном або цинком, утворюючи таким чином дрібні аморфні тверді або відносно нерозчинні кристали, які вводять у вигляді суспензії, звідки інсулін повільно всмоктується. До цих препаратів належать *ізофан-інсулін* та аморфні або кристалічні *суспензії цинк-інсуліну*. Доступні суміші різних форм у фіксованих пропорціях.

Останнім часом модифікування молекул інсуліну зосереджено на двох різних підходах: одні інсуліни мають швидший початок дії, щоб охопити час приймання їжі, а інші діють довше. Розроблення аналогів зі швидкою дією базується на замінах амінокислот, що сприяють утворенню мономерів інсуліну для швидкого всмоктування, водночас зменшуючи агрегацію димерів та гексамерів інсуліну (Atkin et al., 2015). Прикладами таких аналогів є інсулін аспарт, інсулін лізпро та інсулін глулізин, які містять різні амінокислоти у положеннях B28 або B29 молекули інсуліну. Ці аналоги діють швидше (початок

⁶ Контролювати цукровий діабет шляхом визначення рівня глюкози в крові не легко, оскільки цей показник дуже мінливий. Натомість вимірюють глікований гемоглобін (гемоглобін A_{1c}). Це забезпечує інтегрований показник контролю тривалості життя еритроцитів: приблизно 120 днів. У здорових осіб глікується 4–6 % (20–42 ммоль/моль) гемоглобіну; рівні вище 6,5 % (48 ммоль/моль) свідчать про діабет.

⁷ Теоретично це може забезпечити змінне вивільнення інсуліну, контрольоване концентрацією глюкози, що переважає, оскільки глюкоза та глікований інсулін конкурують за місця зв'язування на лектині.

дії < 15 хв і, як правило, досягають пікових концентрацій протягом 40–70 хв після ін'єкції), але упродовж коротшого часу, ніж природний інсулін, що дає змогу пацієнтам робити ін'єкції безпосередньо перед початком приймання їжі, а не за 30 хв перед їжею, як людський інсулін.

Базальні або аналоги інсуліну з тривалою дією розроблено з протилежним наміром, а саме – забезпечити постійне надходження базального інсуліну та імітувати фізіологічну післяабсорбційну базальну секрецію інсуліну. **Інсулін гларгін**, що є прозорим розчином, при фізіологічному рН підшкірної клітковини утворює мікроосад, і поглинання в місцях підшкірної ін'єкції подовжується. Підшкірно введений **інсулін детемір**, навпаки, змушує молекули інтенсивніше зв'язуватися між собою, тим самим уповільнюючи всмоктування в кров (Atkin et al., 2015). **Інсулін деглюдек** виробляють додаванням бічного ланцюга жирної кислоти до людського інсуліну; отримані молекули з'єднуються, утворюючи депо довгих мультигексамерів після підшкірної ін'єкції. Мономери інсуліну деглюдеку повільно дисоціюють від цього депо, забезпечуючи таким чином тривалість дії препарату понад 40 год.

Використовують різні режими дозування. Деяким пацієнтам із цукровим діабетом 1-го типу вводять комбінацію інсулінів короткої та середньої дії двічі на день, перед сніданком і вечерею. Краще контролювати рівень глюкози в крові можна за допомогою багаторазових щоденних ін'єкцій аналогів інсуліну зі швидкою дією, які вводять під час приймання їжі, та аналога базального інсуліну, введеного один раз на день (часто вночі). Інсулінові насоси використовують у лікарні для екстреного контролю рівня глюкози в крові, вони доступні й у портативній формі, яка забезпечує постійну підшкірну інфузію для амбулаторних пацієнтів. Найсучасніші форми насоса здатні регулювати дозу за допомогою датчика, що безперервно вимірює рівень глюкози в крові, але зазвичай їх поки що широко не використовують, оскільки цей, здавалося б, логічний підхід обмежений складністю впливу інсуліну на обмін речовин (див. табл. 32.2, рис. 32.3), які недосконало фіксує наявна технологія безперервного контролю глюкози, та ризиками зараження.

Небажані ефекти

Основним небажаним ефектом інсуліну є гіпоглікемія. Це відбувається часто й у дуже тяжких випадках може спричинити пошкодження мозку або раптову серцеву смерть. У згаданому раніше дослідженні контролю цукрового діабету та його ускладнень інтенсивна інсулінотерапія призвела до триразового збільшення тяжких гіпоглікемічних епізодів порівняно зі стандартним лікуванням. При гіпоглікемії потрібно вжити солодкий напій чи закуску або, якщо пацієнт непритомний, ввести внутрішньовенно глюкозу або внут-

рішньом'язово глюкагон (див. блок «Клінічне використання», с. 494). Після індукованої інсуліном гіпоглікемії може трапитися рикошетна гіперглікемія («ефект Шомогі», *англ.* «*somogii effect*») через звільнення гормонів (наприклад, адреналіну, глюкагону і глюкокортикоїдів). Це може спричинити гіперглікемію перед сніданком після неідентифікованої гіпоглікемічної атаки під час сну в ранні години. Дуже важливо врахувати таку можливість, і, щоб уникнути помилок, у цій ситуації треба підвищити (а не зменшити) вечірню дозу інсуліну.

Алергія на людський інсулін не типова, але може виникнути у формі місцевих або системних реакцій. Інсулінорезистентність як наслідок утворення антитіл трапляється рідко. Теоретичні проблеми мітогенної дії аналогів інсуліну згадувались раніше (с. 492).

Бігуаніди

Метформін (міститься у козлятникнику лікарському, *Galega officinalis*, який у традиційній медицині протягом століть застосовували для лікування діабету) – єдиний бігуанід, використовуваний у клінічній практиці для лікування цукрового діабету 2-го типу, нині він є препаратом першого вибору⁸.

Дії та механізм

Молекулярна мішень або мішені, через які діють бігуаніди, залишаються нез'ясованими, але їхні біохімічні ефекти добре зрозумілі та полягають у:

- зменшенні вироблення печінкової глюкози (глюконеогенезу), яке помітно збільшується при цукровому діабеті 2-го типу;
- збільшенні поглинання та використання глюкози в скелетних м'язах (тобто зниження резистентності до інсуліну);
- зниженому всмоктуванню вуглеводів з кишківника;
- підвищеному окисненні жирних кислот;
- зменшенні рівня циркулюючих ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ та ЛПДНЩ відповідно, див. розд. 24).

Знижений рівень печінкового глюконеогенезу особливо важливий. Метформін прямо або непрямо зменшує вироблення глюкози в печінці, пригнічуючи мітохондріальний дихальний ланцюговий комплекс I (огляд у: Viollet et al., 2012). Зумовлене цим збільшення АМФ активує АМФ-активовану протеїнкіназу (*англ.* AMP-activated protein kinase, АМРК), яка є головним регулятором енергетичного гомеостазу в еукаріотів (Myers et al., 2017). Активація АМРК у дванадцятипалій

⁸ Використання метформіну розпочинається дуже повільно. Вперше його синтезували в 1922 р. як один з великої серії бігуанідів з багатьма різноманітними фармакологічними ефектами, що виявилися практично не придатними для клінічного застосування. Його глюкознижувальну дію було помічено на самому початку, але її затьмарило відкриття інсуліну. Метформін отримав схвалення FDA тільки в 1995 р.

Клінічне застосування інсуліну та інших гіпоглікемічних препаратів для ін'єкцій

- Пацієнти із *цукровим діабетом 1-го типу* потребують тривалого приймання **інсуліну**: – препарат проміжної дії (наприклад **інсулін ізофан**) або аналог тривалої дії (наприклад **гларгін**) часто поєднують з розчинним інсуліном або аналогом короткої дії (наприклад **лізпро**), який приймають перед їдою.
- **Розчинний інсулін** використовують (внутрішньовенно) для лікування надзвичайних ситуацій при гіперглікемії (наприклад, *діабетичного кетоацидозу*).
- Приблизно третина пацієнтів із *діабетом 2-го типу* в кінцевому підсумку потребують **інсуліну**.
- Короткочасне лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу або з порушенням толерантності до глюкози під час інтенсивних подій (наприклад, *операцій, інфекцій, інфаркту міокарда*).
- Під час вагітності при лікуванні *гестаційного діабету*, який не контролюється лише дієтою.
- Невідкладне лікування *гіперкаліємії*: **інсулін** вводять з глюкозою для зниження позаклітинного K^+ шляхом перерозподілу в клітинах.
- Агоніст глюкагоноподібного пептиду-1 (**GLP-1**) при цукровому діабеті 2-го типу на додаток до пероральних препаратів для поліпшення контролю та схуднення.

кишці запускає вивільнення GLP-1, який стимулює вагусну мережу кишківник-мозок-печінка, що регулює вироблення печінкової глюкози (Dusa et al., 2015). Хронічне введення метформіну змінює рециркуляцію жовчних кислот та склад мікробіому кишківника, що спричиняє збільшення секреції GLP-1 у хворих на цукровий діабет (Napolitano et al., 2014).

Період напіввиведення метформіну становить близько 3 год, він виводиться у незміненому вигляді із сечею.

Небажані ефекти

Метформін, попереджаючи гіперглікемію, не спричиняє гіпоглікемії, а найпоширенішими небажаними його ефектами є дозозалежні порушення ТТ (наприклад, анорексія, діарея, нудота), які зазвичай, але не завжди, є тимчасовими. Молочнокислий ацидоз (лактатацидоз) є рідкісним, але потенційно смертельним токсичним ефектом, тому метформін не слід регулярно давати пацієнтам із захворюваннями нирок або печінки, гіпоксичною хворобою легень або шоком. Такі пацієнти схильні до лактатацидозу через зменшення виведення препарату або зниження оксигенації тканин. Слід уникати призначення метформіну в інших ситуаціях, які сприяють

розвитку молочнокислого ацидозу, у тому числі при алкогольній інтоксикації, а також при деяких формах мітохондріальної міопатії, асоційованих із цукровим діабетом. Тривале застосування метформіну може перешкоджати засвоєнню вітаміну B_{12} .

Клінічне застосування

Метформін застосовують для лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу. Він не стимулює апетит (швидше має зворотний ефект) і є препаратом першого вибору для більшості пацієнтів із діабетом 2-го типу, поєднаним з ожирінням, за умови, що вони не мають серйозних порушень функції нирок та печінки. Його можна поєднувати з іншими гіпоглікемічними препаратами, якщо рівень глюкози в крові контролюється недостатньо. Крім цукрового діабету 2-го типу метформін потенційно можна застосовувати при інших синдромах, що супроводжують резистентність до інсуліну, зокрема синдромі полікістозних яєчників, неалкогольній жировій хворобі печінки, гестаційному діабеті та деяких формах передчасного статевого дозрівання.

Похідні сульфонілсечовини

Похідні сульфонілсечовини було розроблено після випадкового спостереження, що похідна сульфаніламідів (яку використовували для лікування черевного тифу) спричиняла гіпоглікемію. Відомі численні похідні сульфонілсечовини. Першими у терапії використовували **толбутамід** і **хлорпропамід**. Хлорпропамід має тривалий час дії, і значна його частина виводиться із сечею. Це може зумовити серйозну гіпоглікемію, особливо у пацієнтів похилого віку, у яких ниркова функція знижується неминуче, але підступно (розд. 30). Препарат спричиняє припливи після вживання алкоголю через дісульфірамоподібний ефект (розд. 50) і має такий самий вплив, як антидіуретичний гормон, на дистальну ланку нефрону, зумовлюючи гіпонатріємію та інтоксикацію водою. Вільямс (Williams, 1994) зауважує, що «шанований, але ідіосинкратичний хлорпропамід тепер потрібно відправити на спочинок» – думка, з якою ми погоджуємося. Однак толбутамід залишається корисним. Так звані похідні сульфонілсечовини другого покоління (наприклад, **глібенкламід**, **гліпізид**; табл. 32.3) потужніші, але їхній максимальний гіпоглікемічний ефект не більший, а контроль рівня глюкози в крові не кращий, ніж у толбутаміду. Усі ці препарати мають у складі сульфонілсечовину і діють однаково, але різні заміни інших компонентів приводять до відмінностей у фармакокінетиці, а отже, у тривалості дії (див. табл. 32.3).

Механізм дії

Сульфонілсечовина діє на клітини (див. рис. 32.1), що секретують інсулін, і таким чином зменшує вміст глюкози в плазмі. Сайти зв'язування з високою спорідненістю для сульфонілсечо-

вони наявні на K_{ATP} -каналах (розд. 4) на поверхні мембран β -клітин. Зв'язування різних похідних сульфонілсечовини поєднується з їхньою активністю у стимулюванні вивільнення інсуліну. Блокування препаратами сульфонілсечовини активації K_{ATP} -каналів викликає деполаризацію в β -клітинах, входження Ca^{2+} і секрецію інсуліну (порівняйте це з фізіологічним контролем секреції інсуліну, див. рис. 32.1).

Фармакокінетичні аспекти

Похідні сульфонілсечовини добре засвоюються після перорального прийому, і більшість з них досягають пікових концентрацій у плазмі крові протягом 2–4 год. Тривалість дії різна (див. табл. 32.3). Усі вони тісно зв'язуються з альбуміном плазми і беруть участь у взаємодії з іншими лікарськими засобами (наприклад, саліцилатами і сульфаніламидами), конкуруючи за ці сайти зв'язування (див. розд. 9). Більшість похідних сульфонілсечовини (або їхніх активних метаболітів) виводиться із сечею, тому їхня дія сильніша і триваліша в осіб похилого віку та у пацієнтів із захворюваннями нирок.

Більшість похідних сульфонілсечовини проходять через плаценту і потрапляють у грудне молоко, тому протипоказано їх використовувати під час вагітності та годування груддю.

Небажані ефекти

Похідні сульфонілсечовини зазвичай добре переносяться. Небажані ефекти вказано в табл. 32.3. Найпоширеніша побічна дія – гіпоглі-

кемія, яка може бути дуже серйозною; найвищий рівень гіпоглікемії пов'язаний з тривалою дією хлорпропаміду і глібенкламіду, найнижчий – толбутаміду. Похідні сульфонілсечовини тривалої дії краще не призначати особам похилого віку і пацієнтам із навіть незначним порушенням функції нирок через ризик розвитку гіпоглікемії. Похідні сульфонілсечовини стимулюють апетит і часто викликають збільшення маси тіла. Це є основною проблемою у хворих на цукровий діабет із ожирінням. Близько 3 % пацієнтів скаржаться на розлади травного тракту. Можуть виникати алергійний висип і мієлотоксичність (розд. 58), яка, хоча й рідко, може бути тяжкою.

Під час і протягом декількох днів після гострого інфаркту міокарда у пацієнтів із цукровим діабетом похідні сульфонілсечовини потрібно замінити на інсулін. Така заміна сприяє суттєвому зменшенню короткочасної смертності, хоча залишається незрозумілим, чи це пов'язано з позитивним ефектом інсуліну, чи з уникненням шкідливого впливу препаратів сульфонілсечовини в цій ситуації, чи є наслідком обох цих причин. Ще одне складне питання – чи має тривала терапія пероральними гіпоглікемічними препаратами несприятливий вплив на серцево-судинну систему. Блокада K_{ATP} у тканинах серця та судин теоретично може мати несприятливі наслідки, і під час спостереження протягом 8 років хворих із нещодавно діагностованим цукровим діабетом 2-го типу, які отримували похідні сульфонілсечовини, зафіксовано підвищений ризик смерті та серцево-судинних

Таблиця 32.3 Пероральні гіпоглікемічні препарати сульфонілсечовини

Лікарський засіб	Відносна потенція ^а	Тривалість дії (та період напіввиведення) (години)	Фармакокінетичні аспекти ^б	Загальні примітки
Толбутамід	1	6–12 (4)	Деякі з них перетворюються в печінці на слабоактивний гідрокситолбутамід; деякі карбоксилуються до неактивних сполук Виведення з нирками	Безпечний препарат; найменша ймовірність спричинення гіпоглікемії. Може зменшити споживання йодиду щитоподібною залозою Протипоказаний при печінковій недостатності
Глібенкламід ^в	150	18–24 (10)	Частина окиснюється в печінці до помірно активних продуктів і виводиться із сечею; 50 % виводиться у незміненому вигляді з фекаліями	Може спричинити гіпоглікемію. Активний метаболіт накопичується при нирковій недостатності
Гліпізид	100	16–24 (7)	Піковий рівень у плазмі крові через 1 годину. Більшість метаболізується в печінці до неактивних продуктів, які виводяться із сечею; 12 % виводиться з фекаліями	Може спричинити гіпоглікемію. Має діуретичну дію. Лише неактивні продукти накопичуються при нирковій недостатності

^а Щодо толбутаміду.

^б Всі утворюють сильні зв'язки з білками плазми (90–95 %).

^в У США його називають глібуридом

захворювань порівняно з тими, хто отримував метформін (Evans et al., 2006).

Взаємодія з лікарськими засобами

Окремі препарати посилюють гіпоглікемічний ефект похідних сульфонілсечовини. Нестероїдні протизапальні засоби, варфарин, деякі урикозуричні препарати (наприклад **сульфінпіразон**), алкоголь, інгібітори моноаміноксидази, певні антибактеріальні засоби (у тому числі сульфаміламіди, **триметоприм** і **хлорамфенікол**) і деякі протигрибкові препарати імідазолу можуть призвести до тяжкої гіпоглікемії. Ймовірною основою більшості цих взаємодій є конкуренція за метаболізм ферментів, але певну роль також можуть відігравати втручання у зв'язування з білками плазми крові або транспортні механізми, що сприяють виведенню.

До засобів, що зменшують вплив похідних сульфонілсечовини на рівень глюкози в крові, належать високі дози тiazидних діуретиків (розд. 22 і 30) та глюкокортикоїди (фармакодинамічні взаємодії).

Клінічне застосування

Похідні сульфонілсечовини застосовують для лікування цукрового діабету 2-го типу на ранніх стадіях, та оскільки вони потребують функціональності β -клітин, то не можуть бути використані при 1-му типі цукрового діабету або на пізній стадії цукрового діабету 2-го типу. Їх можна поєднувати з метформіном.

ІНШІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО СТИМУЛЮЮТЬ СЕКРЕЦІЮ ІНСУЛІНУ

Розроблено деякі препарати, що діють як похідні сульфонілсечовини, блокуючи рецептори сульфонілсечовини на K_{ATP} -каналах β -клітин підшлункової залози, але не мають фрагмента сульфонілсечовини. До них належать **репаглінід** та **натеглінід**, які хоч і здійснюють набагато менший вплив, ніж більшість похідних сульфонілсечовини, проте мають швидку кінетику початку та зменшення концентрації, що зумовлює коротку тривалість дії та низький ризик гіпоглікемії⁹. Зазначені препарати вводять незадовго до приймання їжі, щоб зменшити підвищення рівня глюкози в крові після їди у хворих на цукровий діабет 2-го типу, для контролю якого недостатньо дієти та фізичних вправ. Ці засоби здатні спричинити менший приріст маси тіла, ніж звичайні похідні сульфонілсечовини. Пізніше при подальшому розвитку захворювання їх можна поєднувати з метформіном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами. На відміну від глібенкламіду, ці препарати є віднос-

но селективними щодо K_{ATP} -каналів у β -клітинах порівняно з K_{ATP} -каналами гладких м'язів судин.

Тіазолідиндіони (глітазони): піоглітазон

Тіазолідиндіони (або *глітазони*) було розроблено після випадкового спостереження, що аналог **клофібрату**, **сиглітазон**, під час дослідження його впливу на ліпіди несподівано знизив рівень глюкози в крові. Сиглітазон був гепатотоксичним, і з цим класом лікарських засобів (попри значний комерційний успіх) пов'язані виникнення побічних ефектів (особливо серцево-судинних), відкликання дозволів регуляторними органами та суперечки. Жодні клінічні випробування цих препаратів не продемонстрували позитивного впливу на рівень смертності, тому вони отримали ліцензію на основі статистично значущих впливів на гемоглобін A1c (сурогатний маркер довгострокового цукрового діабету) із невизначеним клінічним значенням. **Піоглітазон** – єдиний препарат зазначеного класу, який використовують у клінічній практиці, а його попередники, розиглітазон та троглітазон, підвищували ризик серцевих нападів та пошкодження печінки відповідно, і це отримало гучний резонанс.

Ефекти

Вплив тіазолідиндіонів на рівень глюкози у крові проявляється повільно, максимальний ефект досягається лише через 1–2 міс. лікування. Їхня дія полягає у підвищенні ефективності ендогенного інсуліну, завдяки чому зменшується вироблення глюкози печінкою та збільшується всмоктування глюкози в м'язи.

Вони зменшують кількість екзогенного інсуліну, необхідного для підтримання заданого рівня глюкози в крові, приблизно на 30 %. Знижена концентрація глюкози в крові супроводжується зменшенням концентрації інсуліну та вільних жирних кислот. Збільшення маси тіла на 1–4 кг є загальним явищем, яке зазвичай стабілізується через 6–12 міс. Частково це пов'язано із затримкою рідини: об'єм плазми зростає до 500 мл, також спостерігається збільшення об'єму позасудинної рідини та посилення відкладення підшкірного (на відміну від вісцерального) жиру.

Механізм дії

Тіазолідиндіони зв'язуються з ядерним рецептором – активованим проліфератором пероксисом γ -рецептором (PPAR γ), що утворює комплекс із ретиноїдним X-рецептором (RXR; див. розд. 3)¹⁰. Досі не з'ясовано, чому гомеостаз глюкози здатен настільки реагувати на препарати, які зв'язуються з рецепторами, котрі містяться переважно в жирових клітинах; припускають, що це можна пояснити переважанням циклу глюкозо-жирних кислот (Ренділ) завдяки зменшенню кількості циркулюючих вільних жирних кислот.

⁹ Іронія полягає в тому, що ці агресивно рекламовані лікарські засоби мають багато властивостей, спільних з толбутамідом, найстарішим, найдешевшим і найменш модним препаратом з похідних сульфонілсечовини.

¹⁰ Пор. із фібратами (до яких структурно належать тіазолідиндіони), що зв'язуються з PPAR α (див. розд. 24).

Небажані ефекти

Дані клінічних випробувань продемонстрували суттєве підвищення ризику виникнення низки побічних явищ для піоглітазону, зокрема серцевої недостатності, переломів кісток, набряків та збільшення маси тіла (Liao et al., 2017), і глітазони нині використовують набагато рідше.

Клінічне застосування

Піоглітазон доповнює вплив інших пероральних гіпоглікемічних препаратів на рівень глюкози в крові (у продажу наявні таблетки, що містять комбінацію піоглітазону з метформіном).

Інгібітори α -глюкозидази

Акарбозу, інгібітор кишкової α -глюкозидази, застосовують при цукровому діабеті 2-го типу, для контролю якого недостатньо дієти разом з іншими агентами або без них. Акарбоза затримує всмоктування вуглеводів, попереджуючи підвищення рівня глюкози в крові після їди. Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з основною дією цього препарату, є метеоризм, діарея, біль у животі. Як і метформін, акарбоза може бути особливо корисна для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, поєднаним з ожирінням, і її можна приймати одночасно з метформіном.

Міметики інкретину та супутні препарати

Ексенатид – синтетичний варіант *ексендину-4*, пептиду, виділеного зі слини «гільського монстра» (отруйної ящірки, у слині якої, ймовірно, ця речовина з'явилася у процесі еволюції як засіб знешкодження своєї жертви через викликану в неї гіпоглікемію).

Агоністи GLP-1 знижують рівень глюкози в крові після їди, збільшуючи секрецію інсуліну, пригнічуючи секрецію глюкагону та сповільнюючи спорожнення шлунка (див. раніше). Вони зменшують споживання їжі (викликаючи відчуття ситості, див. розд. 33) і зумовлюють втрату маси тіла, а також зменшують накопичення жиру в печінці.

Агоністи GLP-1 вводять шляхом підшкірної ін'єкції або один раз на день (ексенатид, **ліраглутид**, **ліксисенатид**), або один раз на тиждень (ексенатид з пролонгованим вивільненням, **альбіглутид**, **дулаглутид**). У рідкісних випадках можливий панкреатит, однак потенційно тяжкий.

Агоністи GLP-1 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу застосовують у поєднанні з іншими лікарськими засобами (метформіном із похідними сульфонілсечовини або без них, піоглітазоном, інсуліном).

Гліптини

Гліптини (наприклад, **ситагліптин**, **віддагліптин**, **саксагліптин**, **лінагліптин**) – це синтетичні препарати, які конкурентно інгібують дипептидилпептидазу-4 (DPP-4), знижуючи тим самим

рівень глюкози в крові, посилюючи вплив ендогенних інкретинів (GLP-1 та GIP, див. с. 494), які стимулюють секрецію інсуліну. Вони не викликають втрати або збільшення маси тіла.

Ці препарати всмоктуються в кишківнику і вводяться один раз (віддагліптин двічі) щодня перорально. Їх частково виводить ниркова екскреція, а також метаболізують печінкові ферменти CYP. Зазвичай вони добре переносяться, можливі деякі побічні дії на ТТ, захворювання печінки, серцева недостатність (особливо при застосуванні саксагліптину чи алогліптину) та панкреатит (частота захворювання приблизно 0,1-1 %) виникають рідше, але потенційно можуть бути серйозними. Препарати можуть діяти як промотори пухлини (див. розд. 58). Гліптини використовують при цукровому діабеті 2-го типу разом з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (див. блок щодо клінічного використання пероральних гіпоглікемічних препаратів, с. 503).

Докази ефективності дії на серцево-судинну систему або впливу на смертність суперечливі, оскільки ліраглутид є єдиним препаратом, що забезпечує помітне зменшення основних несприятливих серцевих подій (Paneni & Luscher, 2017), тоді як ситагліптин і ексенатид не виявили такої переваги під час масштабних клінічних досліджень.

Інгібітори транспорту глюкози

При цукровому діабеті 2-го типу використовують кілька інгібіторів SGLT2, наприклад **канагліфлозин**, **дапагліфлозин** та **емпагліфлозин**.

Механізм дії

Інгібітори SGLT2 стимулюють екскрецію глюкози із сечею, тим самим знижуючи концентрацію глюкози в крові. Набута глюкозурія пов'язана з осмотичним діурезом та виведенням солі.

Ефекти

Клінічні дослідження виявили підвищену кількість глюкози в сечі протягом тривалих періодів та пов'язане із цим збільшення об'єму сечі. Оскільки ефективність інгібіторів SGLT2 залежить від адекватної функції нирок і сечовиведення, ефект цих препаратів є обмеженим або його немає у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Клінічні випробування підтвердили позитивний вплив на концентрацію глюкози натще і після їди, а також значне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (Storgaard et al., 2016). Осмотичний діуретичний ефект та втрата калорій (від глюкози в сечі) також приводять до зниження систолічного артеріального тиску та маси тіла (Abdul-Ghani et al., 2015). Клінічне випробування емпагліфозину (EMPA-REG OUTCOME) виявило значне зменшення серцево-судинних кінцевих точок, чому, ймовірно, суттєво сприяли ці гемодинамічні ефекти (Paneni & Luscher, 2017).

Фармакокінетичні аспекти

Інгібітори SGLT2 швидко всмоктуються, час досягнення пікової концентрації в плазмі становить менше 2 год. Вони тісно зв'язуються з білками плазми (> 80 %).

Небажані ефекти

Відомо про значне збільшення ризику інфекцій сечовивідних шляхів та грибкових інфекцій, таких як кандидозний вагініт або баланіт, у разі пригнічення SGLT2, імовірно, внаслідок глюкозурії (Storgaard et al., 2016). Натрійурез з діурезом може зумовити збільшення об'єму сечі, артеріальну гіпотензію та дегідратацію, і цей ефект

посилюється при одночасному застосуванні тіазидних діуретиків.

Сигнали з безпеки охоплюють потенційні серйозні побічні ефекти, такі як підвищена сприйнятливість до діабетичного кетоацидозу і ризик ампутацій нижніх кінцівок.

Клінічне застосування

Інгібітори SGLT2 рекомендовано для використання при цукровому діабеті 2-го типу як окремо (коли не призначено метформін), так і в комбінації з інсуліном або іншими пероральними засобами зниження рівня глюкози. Як правило, це передбачає використання SGLT2 при

Препарати, які застосовують при цукровому діабеті**Інсулін та інші ін'єкційні препарати**

- Людський **інсулін** виробляють за технологією рекомбінантної ДНК. Для звичайного застосування його вводять підшкірно (в екстрених випадках – шляхом внутрішньовенної інфузії).
- Різні препарати **інсуліну** відрізняються тривалістю дії:
 - **розчинний інсулін** має швидку та коротку дію: максимальний ефект після введення підшкірної дози настає через 2–4 год і триває 6–8 год; це єдиний препарат, який можна вводити внутрішньовенно;
 - інсулін середньої тривалості дії (наприклад **інсулін ізофан**);
 - форми тривалої дії (наприклад **суспензія цинк-інсуліну**).
- Основним небажаним ефектом є гіпоглікемія.
- Зміна послідовності амінокислот (в аналогах інсуліну, наприклад, **лізпро** та **гларгіні**) може ефективно змінити кінетику **інсуліну**.
- **Інсуліни** застосовують у всіх хворих на цукровий діабет 1-го типу та приблизно у третини хворих на цукровий діабет 2-го типу.
- **Ексенатид** і **ліраглутид** є ін'єкційними антагоністами глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), їх використовують як додаткові препарати під час лікування деяких хворих з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2-го типу. На відміну від **інсуліну** вони викликають втрату маси тіла.

Пероральні гіпоглікемічні препарати

- Їх застосовують при цукровому діабеті 2-го типу.
- Бігуаніди (наприклад **метформін**):
 - мають складні периферійні ефекти за наявності залишкового інсуліну, збільшуючи засвоєння глюкози в посмугованих м'язах і пригнічуючи її вироблення печінкою та всмоктування в кишківнику;
 - спричиняють анорексію та сприяють втраті маси тіла;
 - їх можна поєднувати з похідними сульфонілсечовини.

- Похідні сульфонілсечовини та інші препарати, що стимулюють секрецію інсуліну (наприклад, **толбутамід**, **глібенкламід**, **натеглінід**):
 - можуть спричинити гіпоглікемію (що стимулює апетит та приводить до збільшення маси тіла);
 - ефективні лише у разі функціональності β-клітин;
 - блокують АТФ-чутливі калієві канали в β-клітинах;
 - добре переносяться, але сприяють підвищенню маси тіла та пов'язані з більшою кількістю серцево-судинних захворювань, ніж **метформін**.
- Тіазолідиндіони асоціюються із серйозною кардіотоксичністю. **Піоглітазон** – єдиний препарат класу тіазолідиндіонів, який досі широко використовують і який:
 - підвищує чутливість до інсуліну та знижує рівень глюкози в крові при цукровому діабеті 2-го типу;
 - може спричинити збільшення маси тіла та набряки;
 - збільшує остеопоротичні переломи;
 - є агоністом активованого проліфератором пероксисом γ-рецептора (ядерного рецептора).
- Гліптини (наприклад **ситагліптин**):
 - посилюють дію ендогенних інкретинів завдяки блокуванню дипептидилпептидази-4 (DPP-4);
 - можуть бути додані до інших пероральних препаратів для поліпшення у пацієнтів контролю цукрового діабету 2-го типу;
 - нейтральні щодо впливу на масу тіла; зазвичай добре переносяться, але можуть зумовлювати панкреатит.
- Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2; наприклад емплагліфозин):
 - сприяють виведенню глюкози із сечею;
 - потенційно сприятливо впливають на масу тіла, артеріальний тиск та серцево-судинну систему;
 - збільшують ризик зневоднення та інфекцій сечовивідних шляхів.
- Інгібітор α-глюкозидази, **акарбоза**:
 - зменшує всмоктування вуглеводів;
 - спричиняє метеоризм та діарею.

подвійній або потрійній терапії, коли похідні сульфонілсечовини не переносяться або недостатньо ефективні. Потенційною перевагою інгібування SGLT2 у пацієнтів з неадекватним контролем цукрового діабету є те, що кількість глюкози, виділеної із сечею, буде пропорційно більшою у пацієнтів з високою концентрацією глюкози в плазмі.

Інгібітори SGLT2 також вважають препаратами із низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, тому їх рекомендовано пацієнтам, схильним до гіпоглікемії.

ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Інсулін необхідний для лікування цукрового діабету 1-го типу і є цінним компонентом у лікуванні багатьох пацієнтів із діабетом 2-го типу.

▼ Протягом багатьох років вважали, що нормальна концентрація глюкози в плазмі крові дає змогу знизити ризик ускладнень діабету. При дослідженні контролю та ускладнень діабету (American Diabetes Association, 1993) хворих на цукровий діабет 1-го типу випадковим чином розподілили на групи інтенсивного та стандартного лікування. Середня концентрація глюкози в крові натще була на 2,8 ммоль/л нижчою в групі, яка отримувала інтенсивне лікування, у пацієнтів спостерігалось суттєве зменшення частоти та прогресування ретинопатії, нефропатії та нейропатії протягом 4–9 років. Перевагами, зокрема, стало зменшення атероматозних та мікросудинних захворювань, тривалих і переважно несприятливих ефектів, у тому числі збільшення утричі тяжких нападів гіпоглікемії та помірно надлишкової маси тіла.

Британське перспективне дослідження цукрового діабету показало, що зниження артеріального тиску помітно покращує результат при діабеті 2-го типу. Нормалізації рівня глюкози в крові не було досягнуто навіть у пацієнтів, які отримували інтенсивне лікування. Кращий метаболічний контроль мав поліпшити цей результат, але (на відміну від зниження артеріального тиску) статистично значущий вплив спостерігався лише щодо мікросудинних ускладнень. Під час довготривалого спостереження учасники цього дослідження, яким були призначено інтенсивне лікування, й надалі мали кращі результати, ніж пацієнти, котрі лише дотримувалися дієти (попри те, що після закінчення періоду лікування контроль цукрового діабету у двох групах став подібним), тобто важливим є ранній контроль діабету (протягом перших 12 років з моменту встановлення діагнозу; Holman et al., 2008). Навпаки, дослідження інтенсивного контролю під час подальшого перебігу хвороби викликають розчарування, оскільки шкода від гіпоглікемії перевищує будь-яку користь.

Пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу зазвичай мають менш амбітну реалістичну мету, ніж молодші пацієнти із діабетом 1-го типу. Обмеження в харчуванні, що дає змогу схуднути пацієнтам із надмірною масою тіла або ожирінням, є наріжним каменем у поєднанні зі збільшенням фізичних навантажень. Пероральні засоби для контролю симптомів гіперглікемії та обмеження мікросудинних ускладнень розпочинають вводити рано. Вирішальне значення мають дієтичні заходи та використання статинів для запобігання атероматозної хвороби (розд. 24). Детальний розгляд дієтичних настанов та лікування конкретних ускладнень цукрового діабету виходить за межі цієї книги. Глітазони та препарати,

що імітують або потенціюють інкретини, знижують глікований гемоглобін (зазвичай на 0,5–1 відсотковий пункт), але їхній вплив (якщо він є) на клінічні результати, такі як діабетичні ускладнення, не продемонстровано на системній основі. Є кілька доказів того, що **піоглітазон**, **ліраглутид** та **емпагліфлозин** здатні покращити стан серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу (2017) – можливо, завдяки серцево-судинним впливам, що відрізняються від їхніх метаболічних ефектів.

Клінічне використання пероральних гіпоглікемічних препаратів



- При цукровому діабеті 2-го типу для зменшення симптомів гіперглікемії (наприклад, спраги, надмірного сечовипускання). («Щільний» контроль рівня глюкози в крові лише незначно впливає на судинні ускладнення в цій ситуації.)
- **Метформін** є кращим препаратом, особливо для пацієнтів із ожирінням, якщо це не протипоказано факторами, що обумовлюють схильність до лактоацидозу (ниркова або печінкова недостатність, погано компенсована серцева недостатність, гіпоксемія).
- **Акарбоза** (інгібітор α -глюкозидази) зменшує всмоктування вуглеводів; це спричиняє метеоризм і діарею.
- Препарати, які діють на рецептор сульфонілсечовини (наприклад, **толбутамід**, **глібенкламід**), добре переносяться, але часто сприяють підвищенню маси тіла. При їх використанні ризик виникнення серцево-судинних ускладнень більший порівняно з **метформіном**.
- **Піоглітазон** покращує контроль (знижує гемоглобін A_{1c}), але підвищує масу тіла, спричиняє серцеву недостатність, утримання рідини та збільшує ризик переломів. Агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1; наприклад, **ексенатид**, **ліксисенатид** або **ліраглутид**) вводять один раз на день або (**ексенатид з пролонгованим вивільненням**) один раз на тиждень пацієнтам із ожирінням, стан яких недостатньо контролюється двома гіпоглікемічними препаратами. Ці препарати можуть знижувати масу тіла або запобігати її підвищенню у пацієнтів із зайвою масою тіла або ожирінням.
- Інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4; гліптини, наприклад **ситагліптин**) покращують контроль, добре переносяться і нейтральні за впливом на масу тіла, однак дані про результати лікування ними суперечливі. Можливі такі негативні наслідки, як панкреатит і серцева недостатність, що викликає занепокоєння.
- Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT-2) покращують контроль, але довгострокові результати їхнього впливу та дані щодо безпеки все ще обговорюються.

Гіпофіз та кіркова речовина надниркових залоз

34

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Гіпофіз і кіркова речовина надниркових залоз виділяють гормони, які регулюють сольовий і водний баланс, витрати енергії, ріст, статеву поведінку, імунну функцію та багато інших життєво важливих процесів. Керує цим вражаючим гормональним ансамблем гіпоталамус, а вся функціональна система відома як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь (ГНВ). У першій частині цього розділу ми розглянемо контроль гормонів гіпофіза і гіпоталамуса, фізіологічне та клінічне значення гормонів передньої і задньої часток гіпофіза. Другу частину розділу присвячено гормонам кіркової речовини надниркових залоз, і зокрема, протизапальній дії глюкокортикоїдів. Цей матеріал слід читати разом із відповідними частинами розд. 3 і 27.

ГІПОФІЗ

Гіпофіз складається з трьох гістологічно різних структур, утворених із двох окремих ембріологічних попередників (рис. 34.1). *Передня та проміжна частки гіпофіза* походять з ендодерми ротової порожнини, тоді як *задня частка гіпофіза* є похідною від нервової ектодерми. Передня і задня частки отримують незалежний нейрональний вхід від гіпоталамуса, з яким вони функціонально тісно взаємопов'язані.

АДЕНОГІПОФІЗ

Передня частка гіпофіза (*аденогіпофіз*) виробляє низку гормонів, важливих для нормального фізіологічного функціонування. У середині цієї тканини знаходяться спеціалізовані клітини, такі як *кортикотрофи*, *лактотрофи* (*мамотрофи*), *соматотрофи*, *тиреотрофи* та *гонадотрофи*, які виділяють гормони, що регулюють різні ендокринні органи тіла (табл. 34.1). Серед цих та інших типів клітин вкраплені *фолікулярно-зірчасті клітини*, які здійснюють живильний та регуляторний вплив на ендокринні клітини, що секретують гормони.

Секреція з передньої частки гіпофіза здебільшого регулюється вивільненням з гіпоталамуса так званих рилізинг-факторів – по суті, місцевих гормонів, які потрапляють до гіпофіза через кров¹. Кровопостачання гіпоталамуса розгалужується, утворюючи мережу капілярів, *первинне*

сплетення, кров з якого стікає в *гіпофізарні ворітні судини*. Вони проходять через гіпофізарний стовбур для живлення *вторинного сплетення* капілярів у передній частці гіпофіза. Пептидергічні нейрони в гіпоталамусі виділяють різноманітні вивільнювальні або інгібувальні гормони безпосередньо в капіляри первинного капілярного сплетення (див. табл. 34.1 і рис. 34.1). Більшість з них регулює секрецію гормонів передньої частки, хоча *меланоцитостимулювальні гормони* (МСГ) виділяються переважно з проміжної частки.

Вивільнення стимулювальних гормонів регулюють шляхи негативного зворотного зв'язку між гормонами гіпоталамуса, передньої частки гіпофіза та периферійних залоз внутрішньої секреції. Гормони, що виділяються з периферійних залоз, здійснюють регуляторний вплив як на гіпоталамус, так і на передню частку гіпофіза, формуючи *довгі шляхи негативного зворотного зв'язку*. Гормони передньої частки гіпофіза, що діють безпосередньо на гіпоталамус, утворюють *короткий шлях негативного зворотного зв'язку*.

Пептидергічні нейрони в гіпоталамусі перебувають під впливом інших центрів центральної нервової системи (ЦНС) і опосередковано діють через нервові шляхи вивільнення дофаміну, норадреналіну, 5-гідрокситриптаміну й опіатних пептидів (які особливо поширені в гіпоталамусі). Гіпоталамічний контроль передньої частки гіпофіза здійснюється також за допомогою *туберогіпофізарного дофамінергічного шляху* (див. розд. 40), нейрони якого перебувають у сусідстві з первинним капілярним сплетенням. Дофамін секретується безпосередньо в гіпофізарний ворітний кровообіг і через кровотік досягає передньої частки гіпофіза, пригнічуючи секрецію пролактину (див. розд. 36).

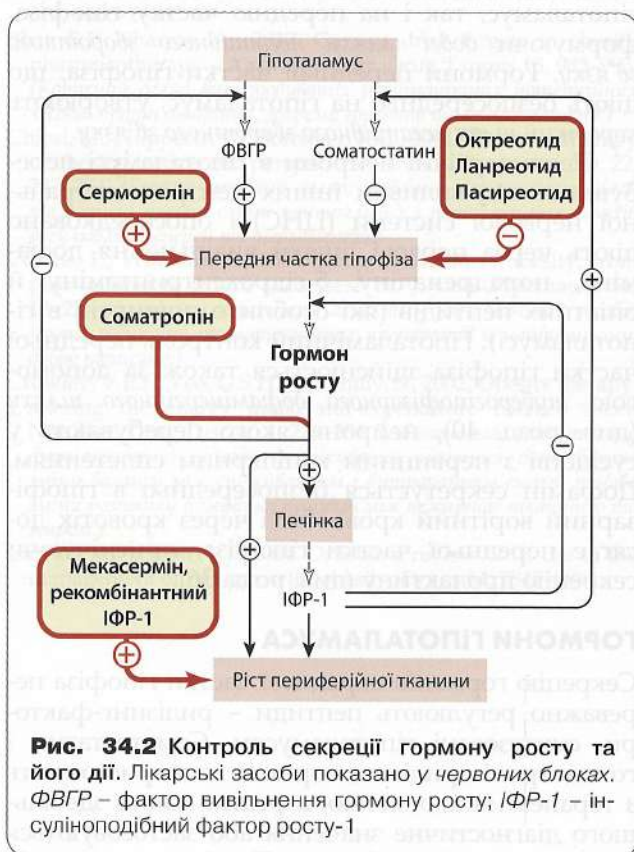
ГОРМОНИ ГІПОТАЛАМУСА

Секрецію гормонів передньої частки гіпофіза переважно регулюють пептиди – рилізинг-фактори, синтезовані гіпоталамусом. Соматостатин і гонадотропін-рилізинг-гормон використовують з терапевтичною метою, а решта мають здебільшого діагностичне значення або застосовуються як інструменти досліджень. Деякі з цих пептидів також функціонують як нейромедіатори або нейромодулятори в інших відділах ЦНС (розд. 40).

СОМАТОСТАТИН

Соматостатин – це пептид, що має 14 амінокислотних залишків. Він інгібує вивільнення гормону росту та тиреотропного гормону (ТТГ,

¹ Термін «фактори» почали вживати тоді, коли їхні структура та функції ще не були відомі. Це месенджери, що переносяться кров'ю і як такі, очевидно, є гормонами, проте номенклатура, попри її нерациональність, зберігається.



тиреотропін; *англ.* thyroid-stimulating hormone, TSH) із передньої частки гіпофіза (рис. 34.2), а інсуліну та глюкагону з підшлункової залози. Він також зменшує вивільнення більшості шлунково-кишкових (ШК) гормонів та знижує кислотність шлунка та секрецію підшлункової залози.

Октреотид є аналогом соматостатину тривалої дії. Його застосовують для лікування *карциноідів* та інших гормоносекретувальних пухлин (розд. 16). Октреотид також використовують у терапії *акромегалії* (стану, при якому спостерігається надмірна секреція гормону росту в дорослої людини). Завдяки вазоконстрикторній дії його застосовують для лікування пацієнтів із кровотечею з *варикозно розширених судин стравоходу*. Октреотид зазвичай вводять підшкірно. Максимальна дія спостерігається через 2 год, а пригнічувальний ефект триває до 8 год. До небажаних ефектів належать біль у місці ін'єкції та порушення роботи травного тракту. Є повідомлення про камені в жовчному міхурі та гіперглікемію після прийому їжі, в декількох випадках спостерігалися гострий гепатит або панкреатит.

Ланреотид і пасиреотид мають подібні ефекти. Ланреотид також застосовують при лікуванні пухлин щитоподібної залози, а пасиреотид, який є особливо потужним аналогом, – при лікуванні *синдрому Кушінга*, коли операція недоречна або була неефективною.

ГОНАДОТРОПІН-РИЛІЗИНГ-ГОРМОН

Гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ, *англ.* gonadotropin-releasing hormone, GnRH, раніше відомий як luteinising hormone [LH]-releasing hormone [LHRH], – гормон, що вивільняє лютеїнізувальний гормон) – це декапептид, який вивільняє з гонадотрофів *фолікулостимулювальний* і *лютеїнізувальний гормони*. **Гонадорелін²** та його аналоги (**бусерелін, гозерелін, лейпрорелін, нафарелін і трипторелін**) застосовують переважно для лікування безпліддя та деяких гормонозалежних пухлин (див. розд. 36).

ФАКТОР ВИВІЛНЕННЯ ГОРМОНУ РОСТУ (СОМАТОРЕЛІН)

Фактор вивільнення гормону росту (ФВГР, *англ.* growth hormone-releasing factor, GHRF) – це пептид, що має 44 амінокислотні залишки. Основну дію ФВГР показано на рис. 34.2.

▼ Аналог – **серморелін** (застосування якого в окремих країнах припинено) використовувати для діагностичного впливу на секрецію гормону росту. Введений внутрішньовенно, підшкірно або інтраназально, він спричиняє секрецію гормону росту протягом кількох хвилин і його пікові концентрації через 1 год. Його дія є селективною щодо соматотрофів у передній частці гіпофіза, і ніякі інші гормони гіпофіза не зазнають впливу. Небажані ефекти трапляються рідко.

ТИРЕОТРОПІН-РИЛІЗИНГ-ГОРМОН

Тиреотропін-рилізінг-гормон (ТРГ, *англ.* thyrotrophin-releasing hormone, TRH) активує синтез та вивільнення тиреотропного гормону з кортикотропоцитів гіпофіза.

² Тут афіксом «-релін» позначено пептиди, що стимулюють вивільнення гормону.

Таблиця 34.1 Гормони, що виділяються гіпоталамусом та передньою часткою гіпофіза, та деякі супутні лікарські засоби

Гіпоталамічний фактор/ гормон ^a	Вплив на передню частку гіпофіза	Основні ефекти гормону передньої частки гіпофіза
КРФ	Вивільняє АКТГ (кортикотропін) <i>Аналог:</i> тетракозактид	Стимулює секрецію кортикальних гормонів надниркових залоз (переважно глюкокортикоїдів); підтримує цілісність кіркової речовини надниркових залоз
ТРГ <i>Аналог:</i> протирелін	Вивільняє ТТГ (тиротропін)	Стимулює синтез і секрецію гормонів щитоподібної залози; підтримує цілісність щитоподібної залози
ФВГР (соматорелін) <i>Аналог:</i> серморелін	Вивільняє гормон росту (соматотропін) <i>Аналог:</i> соматропін	Регулює ріст, частково безпосередньо, але також шляхом вивільнення соматомединів з печінки та інших місць; збільшує синтез білка, підвищує рівень глюкози в крові, стимулює ліполіз
Фактор, що інгібує вивільнення гормону росту (соматостатин) <i>Аналоги:</i> октреотид, ланреотид, пазеріотид	Інгібує вивільнення гормону росту	Запобігає ефектам ФВГР. Блокує вивільнення ТТГ
ГнРГ <i>Аналоги:</i> «аналоги гонадореліну» – бусерелін, гозерелін, лейпрорелін, наферелін, трипторелін	Вивільняє ФСГ (див. розд. 36) Вивільнення ЛГ або інтерстиціального клітиностимулювального гормону (див. розд. 36)	Стимулює ріст яйцеклітини та граафівого фолікула (у самки) та гаметогенез (у самця); з ЛГ стимулює секрецію естрогену протягом усього менструального циклу та прогестерону у другій половині. Стимуляція овуляції та розвитку жовтого тіла; з ФСГ стимуляція секреції естрогену і прогестерону під час менструального циклу; у чоловіків регулювання секреції тестостерону
Фактор вивільнення пролактину	Вивільняє пролактин	Разом з іншими гормонами пролактин сприяє розвитку тканин грудної залози під час вагітності та стимулює вироблення молока в післяпологовий період
Фактор, що інгібує вивільнення пролактину (ймовірно, дофамін)	Пригнічує вивільнення пролактину	Запобігає впливу фактора вивільнення пролактину
Фактор вивільнення МСГ	Вивільняє α -, β - та γ -МСГ	Сприяє утворенню меланіну, який викликає потемніння шкіри; МСГ має протизапальну дію, а також регулює апетит/годування
Фактор інгібування вивільнення МСГ	Інгібує вивільнення α -, β - та γ -МСГ	Запобігає впливу МСГ

^a Назви цих гормонів англійською у сучасних текстах часто пишуть без букви «h» (наприклад, corticotropin, а не corticotrophin (кортикотропін), thyrotropin, а не thyrotrophin (тиротропін) тощо).

АКТГ – адренкортикотропний гормон; КРФ – кортикотропін-релізінг-фактор; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ФВГР – фактор вивільнення гормону росту; ГнРГ – гонадотропін-релізінг-гормон (або гормон, що вивільняє лютеїнізувальний гормон); ЛГ – лютеїнізувальний гормон; МСГ – меланоцитостимулювальний гормон; ТРГ – тиреотропін-релізінг-гормон; ТТГ – тиреотропний гормон

▼ **Протирелін** (застосування якого у Великій Британії зараз припинено) – це синтетичний ТРГ, який використовують для діагностики розладів щитоподібної залози (див. розд. 35). Внутрішньовенне введення його пацієнтам із нормальною функцією щитоподібної залози збільшує концентрацію ТТГ у плазмі крові, тоді як у пацієнтів з гіпертиреозом спостерігається ослаблена реакція, оскільки підвищена концентрація тироксину в крові забезпечує негативний зворотний ефект на передню частку гіпофіза. Протилежна ситуація спостерігається при гіпотиреозі, коли наявний внутрішній дефект самої щитоподібної залози.

КОРТИКОТРОПІН-РИЛІЗІНГ-ФАКТОР

Кортикотропін-релізінг-фактор (КРФ, або кортикотропін-релізінг-гормон, КРТ; *англ.* corticotrophin-releasing factor, CRF) – це пептид, який вивільняє **адренкортикотропний гормон** (АКТГ, кортикотропін) та β -ендорфін із кортикотрофів у передній частці гіпофіза. КРФ діє в синергії з *антидіуретичним гормоном* (АДГ; аргінін-вазопресин, див. розд. 30), а його дію та вивільнення пригнічують глюкокортикоїди (див. рис. 34.4). Для перевірки здатності гіпофіза виді-

ляти АКТГ та для оцінювання того, чи є дефіцит АКТГ причиною патології гіпофіза або гіпоталамуса, застосовували синтетичні препарати. КРФ також використовували для оцінювання функції гіпоталамуса й гіпофіза після лікування синдрому Кушінга (див. рис. 34.7).

ГОРМОНИ ПЕРЕДНЬОЇ ЧАСТКИ ГІПОФІЗА

Основні гормони передньої частки гіпофіза наведено в табл. 34.1. Гонадотропіни розглянуто в розд. 36, а ТТГ – у розд. 35. Інформацію про дію решти гормонів подано нижче.

ГОРМОН РОСТУ (СОМАТОТРОПІН)

Гормон росту секретують соматотропні клітини, і це найпоширеніший гормон гіпофіза. Секреція його висока у новонароджених, але через 4 роки вона знижується до середнього рівня, який потім зберігається до закінчення статевого дозрівання, після чого спадає. Рекombінантний гормон росту людини, **соматропін**, доступний для лікування вад росту та інших проблем розвитку.

Регулювання секреції

Секреція гормону росту регулюється дією ФВГР гіпоталамуса та модулюється соматостатином, як описано вище та показано на рис. 34.2. Пептидний вивільнювач гормону росту («грелін») виділяється зі шлунка та підшлункової залози і бере участь у контролі апетиту та маси тіла (розд. 33). Один з медіаторів дії гормону росту, інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1), який виділяється з печінки, здійснює інгібувальний вплив на секрецію гормону росту, стимулюючи вивільнення соматостатину з гіпоталамуса.

Як і у випадку з іншими гормонами передньої частки гіпофіза, виділення гормону росту відбувається імпульсами, і його концентрація в плазмі може коливатися в 10–100 разів. Ці сплески виникають неодноразово вдень і вночі та відображають динаміку гіпоталамічного контролю. Глибокий сон є потужним стимулом для секреції гормону росту, особливо у дітей.

Ефекти

Основна дія гормону росту (та його аналогів) полягає в стимулюванні нормального росту. Він впливає на це спільно з іншими гормонами, що виділяються зі щитоподібної залози, статевих залоз та кіркової речовини надниркових залоз. Гормон росту стимулює вироблення печінкою інсуліноподібних факторів росту, які також називають *соматомединами*, що опосередковують більшість його анаболічних дій. ІФР-1 (головний медіатор багатьох цих анаболічних ефектів) стимулює поглинання амінокислот і збільшення синтезу білка скелетними м'язами (а отже, і м'язової маси), а також хрящами в епіфізах довгих кісток (впливаючи у такий спосіб на ріст кісток). Рецептори для ІФР-1 існують на багатьох інших типах клітин, зокрема клітинах печінки та жирових клітинах.

Порушення вироблення та клінічне використання

Дефіцит гормону росту (або порушення його дії) призводить до *гіпофізарного нанізму*. При цьому стані, який може виникати, коли бракує ФВГР або не виробляється чи не діє ІФР, зберігаються нормальні пропорції тіла, навіть попри загальний низький зріст. Гормон росту з терапевтичною метою використовують у таких хворих (часто це діти), а також у тих, хто має невеликий зріст, спричинений хронічною нирковою недостатністю або хромосомним захворюванням, відомим як *синдром Тернера*.

Люди не чутливі до гормону росту тварин, тому у клінічній практиці потрібно застосовувати гормон росту людини (*англ.* human growth hormone, hGH). Останній спочатку отримували з трупного матеріалу, але це призвело до розповсюдження *хвороби Кройцфельда-Якоба*, пріонопосередкованого нейродегенеративного розладу (розд. 41). Нині hGH отримують за допомогою технології рекомбінантної ДНК (соматропін), що дає змогу уникнути цього ризику. Задовільного лінійного росту можна досягти, вводячи соматропін підшкірно шість-сім разів на тиждень, і така терапія є найбільш успішною, якщо розпочати її рано.

Спортсмени також використовують hGH як допінг (див. розд. 59) для збільшення м'язової маси. Застосування високих доз пов'язане із серйозними побічними ефектами, спричиняючи аномальний ріст кісток та кардіомегалію. Гормон росту людини також було перевірено як засіб боротьби зі змінами тіла при старінні; клінічні випробування показали збільшення маси тіла, але не покращення функціональних можливостей. Людський рекомбінантний ІФР-1 (**мекасермін**) також можна застосовувати для лікування дітей із низьким ростом, які не мають достатньої кількості цього гормону.

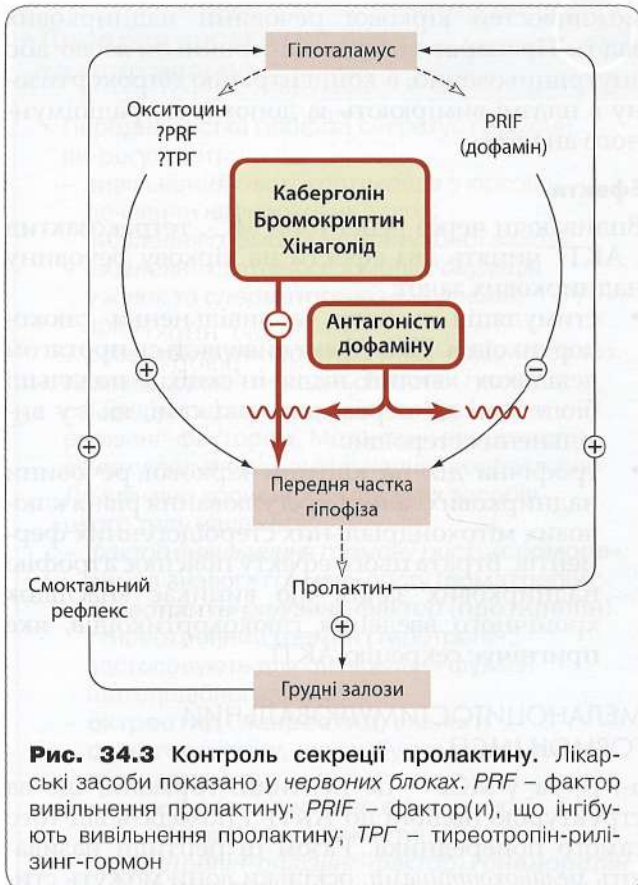
Надмірне вироблення гормону росту в дітей призводить до *гігантизму*, а у дорослих зазвичай є наслідком доброякісної пухлини гіпофіза та спричиняє *акромегалію*, при якій відбувається збільшення щелепи, а також кистей і стоп. Цей стан можуть пом'якшити агоніст дофаміну **бромокриптин** та октреотид. Іншим корисним засобом є **пегвізомант**, модифікований аналог гормону росту, вироблений за рекомбінантною технологією, який є високоселективним антагоністом дії гормону росту.

ПРОЛАКТИН

Прولاктин виділяють клітини передньої частки гіпофіза – лактотрофи (мамотрофи). Їх багато в цій залозі, а під час вагітності їх кількість збільшується, ймовірно, під впливом естрогену.

РЕГУЛЮВАННЯ СЕКРЕЦІЇ

Секреція пролактину знаходиться під контролем дофаміну (який впливає на D₂-рецептори на лактотрофах) (див. рис. 34.3 і табл. 34.1).



Основним стимулом для його вивільнення є смоктання. У щурів ефективними пусковими механізмами також є запах та звуки від голодних дитинчат. Секрецію з гіпоталамуса пролактин-релізинг-фактора можуть стимулювати нервові імпульси від грудних залоз, а також TRP та **окситоцин**. Естрогени збільшують як секрецію пролактину, так і проліферацію лактотрофів завдяки вивільненню нейропептиду *галаніну* з підгрупи лактотрофів. Антагоністи дофаміну (їх застосовують переважно як антипсихотичні засоби; див. розд. 47) є потужними стимуляторами вивільнення пролактину, натомість агоністи, зокрема бромокриптин (розд. 40 і 47), пригнічують вивільнення пролактину. Бромокриптин також застосовують при хворобі Паркінсона (розд. 41).

Ефекти

Рецептор пролактину – це єдиний рецептор з трансмембранним доменом кіназа-зв'язаного типу (розд. 3), пов'язаний з рецепторами цитокінів. Відомо про кілька різних його ізоформ та сплайсингових варіантів. Вони містяться не лише в грудній залозі, але поширені по всьому тілу, зокрема у мозку, яєчниках, серці, легенях та імунній системі. Основною функцією пролактину в жінок є контроль вироблення молока. Після пологів концентрація пролактину підвищується і починається лактація. Підтримка лактації залежить від годування (див. вище), яке спри-

Клінічне використання бромокриптину

- Для запобігання лактації.
- Для лікування галактореї (тобто неплієпологової лактації в осіб будь-якої статі) через надмірну секрецію пролактину.
- Для лікування пролактин-секретувальних пухлин гіпофіза (пролактином).
- При лікуванні хвороби Паркінсона (розд. 41) та акромегалії.

чиняє підвищення рівня пролактину в крові у 10–100 разів протягом 30 хв.

Разом з іншими гормонами пролактин відповідає за проліферацію та диференціювання тканин грудної залози під час вагітності. Він також уповільнює вивільнення гонадотропіну та/або відповідь яєчників на ці трофічні гормони. Це одна з причин, чому овуляція зазвичай не відбувається під час грудного вигодовування.

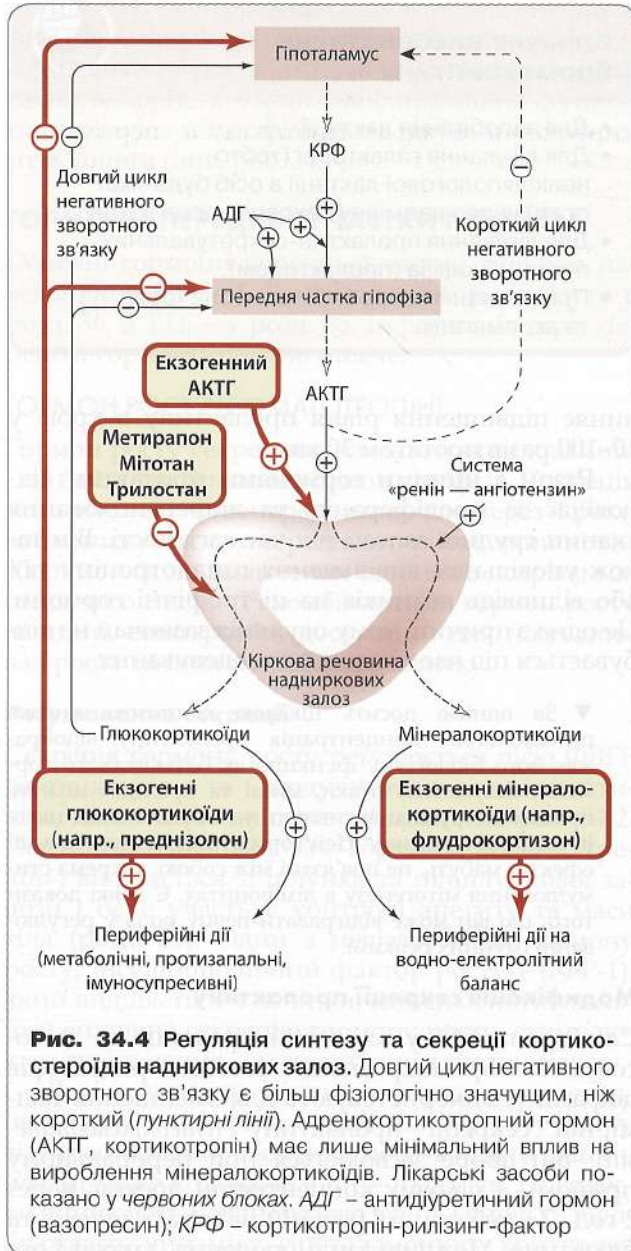
▼ За однією досить цікавою гіпотезою, висока післяпологова концентрація пролактину відображає його біологічну функцію як батьківського гормону. Безумовно, птахи, миші та кролики можуть продемонструвати активність у побудові гнізд після ін'єкції пролактину. Цей гормон також чинить інші ефекти, мабуть, не пов'язані між собою, зокрема стимулювання мітогенезу в лімфоцитах. Є деякі докази того, що він може відігравати певну роль у регулюванні імунних реакцій.

Модифікація секреції пролактину

Сам пролактин у клінічній практиці не застосовують. Бромокриптин, агоніст рецепторів дофаміну, використовують для зменшення надмірної секреції пролактину (*гіперпролактинемії*). Він добре засвоюється при пероральному прийомі, а пікових концентрацій досягає через 2 год. До небажаних реакцій належать нудота та блювання. Можливі запаморочення, закріп і ортостатична гіпотензія. **Каберголін** і **хінаголід** діють схожим чином.

АДРЕНКОРТИКОТРОПНИЙ ГОРМОН

Адренкортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін) секретується передньою частиною гіпофіза та контролює синтез і вивільнення глюкокортикоїдів кірковою речовиною надниркових залоз (див. табл. 34.1). Цей пептид має 39 амінокислотних залишків та утворюється з попередника – проопіомеланокортину (*англ.* pro-opiomelanocortin, POMC) у результаті послідовного протеолітичного процесингу. Він діє на один з рецепторів меланокортину – MC₂ (див. далі). Порушення впливу АКТГ через порушення в його рецепторі або внутрішньоклітинних сигнальних шляхах може призвести до серйозного дефіциту глюкокортикоїдів (Chan et al., 2008). Детальніше регулювання секреції АКТГ показано на рис. 34.4.



▼ Цьому гормону (разом із кортизоном) належить важливе місце в історії лікування запалення завдяки роботі Ф. Генча (Hench) та його колег у 1940-х роках, коли вперше було виявлено протизапальну дію обох речовин у хворих на ревматоїдний артрит. Вважали, що зазначений вплив АКТГ є вторинним порівняно зі стимулювальною дією на кіркову речовину надниркових залоз, але, цікаво, що цей гормон також чинить повноцінні протизапальні ефекти шляхом активації рецепторів MC_3 макрофагів (меланокортину) (Getting et al., 2002).

У наш час АКТГ нечасто використовують у терапії, оскільки його дія менш передбачувана, ніж у кортикостероїдів, і він може спровокувати утворення антитіл. **Тетракозактид (тетракозактрин)**, синтетичний поліпептид, що містить перші 24 N-кінцеві залишки людського АКТГ, має деякі з цих недоліків, але нині його широко застосовують для оцінювання функціональних

можливостей кіркової речовини надниркових залоз. Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно, а концентрацію гідрокортизону в плазмі вимірюють за допомогою радіоімунного аналізу.

Ефекти

Впливаючи через рецептори MC_2 , тетракозактид і АКТГ чинять два ефекти на кіркову речовину надниркових залоз:

- стимуляція синтезу та вивільнення глюкокортикоїдів. Цей ефект виявляється протягом декількох хвилин після ін'єкції, і подальші біологічні дії переважно такі самі, як і у вивільнених стероїдів;
- трофічна дія на клітини кіркової речовини надниркових залоз та регулювання рівня ключових мітохондріальних стероїдогенних ферментів. Втрата цього ефекту пояснює атрофію надниркових залоз, що виникає внаслідок хронічного введення глюкокортикоїдів, яке пригнічує секрецію АКТГ.

МЕЛАНОЦИТОСТИМУЛОВАЛЬНИЙ ГОРМОН (МСГ)

α -, β - та γ -МСГ – це пептидні гормони, що за структурою подібні до АКТГ і походять від того самого попередника. Разом ці пептиди називають *меланокортинами*, оскільки вони можуть стимулювати вироблення меланіну спеціальними клітинами шкіри – *меланоцитами*, а отже, відіграють важливу роль у визначенні кольору волосся, шкіри та реакції на ультрафіолетове світло.

МСГ діє на рецептори меланокортину, п'ять з яких (MC_{1-5}) було клоновано. Це рецептори, зв'язані з G-білком (GPCR), що активують синтез цАМФ. Утворення меланіну контролюється рецептором MC_1 . Надмірне вироблення α -МСГ може спровокувати аномальну проліферацію меланоцитів і призвести до меланому.

▼ Меланокортини виявляють численні інші біологічні ефекти. Наприклад, α -МСГ пригнічує вивільнення інтерлейкіну (IL) 1β та фактора некрозу пухлини (TNF) α , зменшує проникнення нейтрофілів та має протизапальну й жарознижувальну активність. Рівні α -МСГ підвищені в синовіальній рідині у хворих на ревматоїдний артрит. Ці імуномодулювальні ефекти передаються рецепторами MC_1 та MC_3 . Здійснюють пошуки агоністів цих рецепторів з потенційною протизапальною активністю. Центральне введення α -МСГ також спричиняє зміни в поведінці тварин, зокрема посилення догляду за шерстю й сексуальної активності та зменшення споживання їжі через дії на рецептори MC_4 , а агоністи MC_4 розглядаються як потенційні засоби лікування ожиріння та еректильної дисфункції.

Інтрацеребровентрикулярна або внутрішньовенна ін'єкція γ -МСГ підвищує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та мозковий кровотік. Ці ефекти також можуть бути опосередковані рецептором MC_4 .

Два природні ліганди для меланокортину (*білка агуті-сигналізації та агуті-асоційованого ней-*

Передня частка гіпофіза та гіпоталамус



- Передня частка гіпофіза секретує гормони, які регулюють:
 - вивільнення *глюкокортикоїдів* з кіркової речовини надниркових залоз;
 - виділення *гормонів щитоподібної залози*;
 - виділення статевих гормонів: *овуляція* у жінок та *сперматогенез* у чоловіків;
 - *зріст*;
 - *розвиток* структури та функції *грудних залоз*.
- Кожний гормон передньої частки гіпофіза сам регулюється певним гіпоталамічним релізинг-фактором. Механізми зворотного зв'язку регулюють вивільнення цих факторів. До клінічно корисних лікарських засобів цього типу належать:
 - *фактор вивільнення гормону росту (серморелін)* та аналоги гормону росту (*соматропін*);
 - *тиреотропін-релізинг-фактор (протирилін)* і тиреотропний гормон (тиротропін; застосовують для оцінювання функції щитоподібної залози);
 - *октреотид* і *ланреотид*, аналоги *соматостатину*, що інгібують вивільнення гормону росту;
 - *кортикотропін-релізинг-фактор*, який використовують у діагностиці;
 - *гонадотропін-релізинг-фактор, гонадорелін та аналоги*. Застосовують для лікування безпліддя та деяких карцином.

Адренкортикотропний гормон та стероїди надниркових залоз



- Адренкортикотропний гормон (АКТГ; **тетракозактрин, тертакозактид**) стимулює синтез і вивільнення глюкортикоїдів (наприклад **гідрокортизону**), а також деяких андрогенів з кори надниркових залоз.
- Кортикотропін-релізинг-фактор (КРФ) з гіпоталамуса контролює вивільнення АКТГ та, у свою чергу, регулюється нейронними факторами та ефектами негативного зворотного зв'язку глюкортикоїдів плазми крові.
- Вивільнення мінералокортикоїдів (наприклад альдостерону) з кіркової речовини надниркових залоз регулюється ренін-ангіотензиною системою.

ропептиду, разом називають *агуді*) було виявлено у тканинах людини. Ці білки конкурентно антагонізують дію МСГ на рецептори меланокортину.

Задня частка гіпофіза

Задня частка гіпофіза (нейрогіпофіз) складається здебільшого із закінчень нервових клітин, що походять із *супраоптичного (надзорового)* та *паравентрикулярного (пришлуночкового)* ядер гіпоталамуса.

Їхні аксони утворюють *гіпоталамо-гіпофізний шлях*, а волокна закінчуються розширеними нервовими закінченнями в тісній взаємодії з капілярами задньої частки гіпофіза (див. рис. 34.1). Пептиди, синтезовані в ядрах гіпоталамуса, передаються цими аксонами в задню частку гіпофіза, де вони зберігаються і з часом секретуються в кров.

Двома основними гормонами задньої частки гіпофіза є **окситоцин** (який скорочує непосмуговані м'язи матки; докладніше див. розд. 36) і **вазопресин** (АДГ; див. розд. 23 і 30). Це високогомологічні циклічні нонапептиди. Було синтезовано кілька аналогів, які відрізняються за своїми антидіуретичними, вазопресорними та окситоциновими (стимуляція матки) властивостями.

ВАЗОПРЕСИН

Регулювання секреції та фізіологічна роль

Вазопресин, що вивільняється із задньої частки гіпофіза, відіграє вирішальну роль у контролі вмісту води в організмі завдяки своєму впливу на клітини дистальної частини нефрону та збірні каналці у нирках (див. розд. 30). Ядра гіпоталамуса, що контролюють баланс рідини, розташовані близько до ядер, які синтезують і секретують вазопресин.

Одним з головних стимулів для вивільнення вазопресину є збільшення осмолярності плазми (що викликає відчуття спраги). Іншим є зменшення об'єму циркулюючої крові (*гіповолемія*), і тут подразнювальні сигнали походять від рецепторів розтягування в серцево-судинній системі або від вивільнення ангіотензину. *Нецукровий діабет* – це стан, за якого утворюється велика кількість розведеної сечі, оскільки секреція вазопресину знижена чи не відбувається, або зменшується чутливість нирок до гормону.

Рецептори вазопресину

Є три класи рецепторів вазопресину: V_{1A} , V_{1B} і V_2 . Це рецептори, зв'язані з G-білком. Рецептори V_2 стимулюють аденілатциклазу, яка опосередковує основні фізіологічні ефекти вазопресину в нирках, тоді як рецептори V_{1A} та V_{1B} пов'язані з системою фосфоліпази C/інозитолтрифосфату.

Рецептор окситоцину (ОТ) також є зв'язаним з G-білком і передусім подає сигнали через стимуляцію фосфоліпази C, а його вплив на аденілатциклазу є вторинним. Вазопресин – це частковий агоніст ОТ, але його ефекти обмежені розподілом рецепторів, що, як можна зрозуміти з його класичної дії на матку у стані вагітності, є високим у міометрії, ендометрії, грудній залозі та яєчниках. Центральні ефекти окситоцину (і вазопресину) також привернули увагу соціологів, оскільки вони важливі для «парного зв'язку» та інших психосоціальних взаємодій³.

³ Окситоцин виділяється під час пологів, лактації та оргазму, а також було показано, що він сприяє виникненню довіри та інших видів соціальної поведінки. Завдяки цьому його називають «гормоном любові» (або навіть «гормоном обіймів») у масовій пресі та групах за інтересами в інтернеті.

Ефекти**Вплив на нирки**

Вазопресин зв'язується з рецепторами V_2 у базолатеральній мембрані клітин дистального каналця та збірних протоках нефрону. Його основним ефектом у збірних протоках є підвищення швидкості утворення водних каналів (*аквапоринів*) у просвітній мембрані, завдяки чому збільшується проникність мембрани для води (див. розд. 30). Він також активує транспортери сечовини і тимчасово підвищує поглинання Na^+ , особливо в дистальних каналцях.

На дію вазопресину впливають кілька лікарських препаратів. Нестероїдні протизапальні засоби і **карбамазепін** підвищують, а **літій**, **колхіцин** та **алкалоїди барвінку** знижують ефекти вазопресину. Вплив останніх двох агентів є вторинним щодо їхньої дії на мікротрубочки, потрібні для транслокації водних каналів. Антагоністи рецепторів V_2 **толваптан** і **демеклоциклін** (насправді тетрацикліновий антибіотик) протидіють ефектам вазопресину в ниркових каналцях і можуть бути використані для лікування пацієнтів із затримкою води у поєднанні з втратою солі із сечею (і, отже, *гіпонатріємією*), спричиненою надмірною секрецією гормону. Цей синдром невідповідної секреції АДГ (*англ. syndrome of inappropriate ADH secretion, "SIADH"*) може бути пов'язаний зі злоякісними захворюваннями легень, пухлинами іншої локалізації або травмою голови. Специфічні антагоністи рецепторів V_2 також досліджують при лікуванні серцевої недостатності (розд. 23).

Інші ефекти, не пов'язані з нирками

Вазопресин зумовлює скорочення гладких м'язів, зокрема в серцево-судинній системі, діючи на рецептори V_{1A} (див. розд. 23). Спорідненість вазопресину до цих рецепторів нижча, ніж до рецепторів V_2 , тому ефекти щодо гладких м'язів спостерігаються лише при дозах, більших, ніж ті, що впливають на нирки. Вазопресин також стимулює агрегацію тромбоцитів у крові та мобілізацію факторів згортання. При вивільненні у ворітний кровообіг гіпофіза він сприяє виділенню АКТГ з передньої частки гіпофіза, діючи на рецептори V_{1B} (див. рис. 34.4). Вважають, що вазопресин, як і окситоцин, відіграє роль у модуляції емоційної та соціальної поведінки в ЦНС.

Фармакокінетичні аспекти

Вазопресин та різні пептидні аналоги застосовують у клінічній практиці або для лікування нецукрового діабету, або як судинозвужувальні засоби. Розроблено кілька аналогів для: а) збільшення тривалості дії та б) зміщення відносної активності між рецепторами V_1 і V_2 .

Основні речовини:

- *власне вазопресин* (коротка тривалість дії, слабка селективність щодо рецепторів V_2 , вводять

підшкірною чи внутрішньом'язовою ін'єкцією або внутрішньовенною інфузією);

- *десмопресин* (збільшена тривалість дії, селективний щодо V_2 і, отже, має менше пресорних ефектів, можна вводити кількома шляхами, зокрема назальним спреєм);
- *терліпресин* (збільшена тривалість дії, низький, але тривалий вазопресорний ефект (і мінімальні антидіуретичні властивості), застосовують для зменшення кровотечі (наприклад, з варикозно розширених вен стравоходу) та підтримання артеріального тиску);
- *феліпресин* (вазоконстриктор короткої дії, який вводять з місцевими анестетиками, такими як прилокаїн, для продовження їхньої дії; див. розд. 44).

Сам вазопресин швидко виводиться, маючи період напіввиведення з плазми менше як 10 хв і коротку тривалість дії. Тканинні пептидази метаболізують гормон, і 33 % його дози виводиться

Задня частка гіпофіза

- Задня частка гіпофіза секретує:
 - окситоцин (див. розд. 36);
 - антидіуретичний гормон (**вазопресин**), що діє на рецептори V_2 у дистальних каналцях нирок, збільшуючи реабсорбцію води, та, у вищих концентраціях, на рецептори V_{1A} , спричиняючи звуження судин. Він також стимулює виділення адренокортикотропного гормону.
- Для клінічного застосування доступні такі речовини, як **вазопресин** та його аналоги – **десмопресин**, **феліпресин** і **терліпресин**.

Клінічне використання антидіуретичного гормону (вазопресину) та його аналогів

- Нецукровий діабет: **феліпресин**, **десмопресин**.
- Початкове лікування кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу: **вазопресин**, **терліпресин**, **феліпресин**. (Також застосовують **октреотид** – аналог соматостатину, але основним методом лікування є пряме введення склерозанту через ендоскоп.)
- Профілактика кровотеч при гемофілії (наприклад перед видаленням зуба): **вазопресин**, **десмопресин** (за рахунок підвищення концентрації фактора VIII).
- **Феліпресин** використовують як вазоконстриктор з місцевими анестетиками (див. розд. 44).
- **Десмопресин** застосовують при стійкому нічному енурезі в дітей старшого віку та у дорослих.

Щитоподібна залоза

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Захворювання щитоподібної залози є поширеною патологією, і в цьому розділі розглянуто медикаментозну терапію, використовувану для пом'якшення цих порушень. Ми стисло описали структуру, регуляцію та фізіологію щитоподібної залози й висвітлили найпоширеніші порушення функції щитоподібної залози. Також розглянуто лікарські засоби, які можна використовувати для замісної гормональної терапії в разі дефіциту гормонів щитоподібної залози або порушення функціонування гормонів, та препарати, що знижують надмірну функцію щитоподібної залози.

СИНТЕЗ, ЗБЕРІГАННЯ ТА СЕКРЕЦІЯ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Щитоподібна залоза виділяє три основних гормони, і в цьому розділі ми зосередимо увагу на двох з них – тироксині (T_4) і трийодтироніні (T_3). Третім гормоном, що секретує ця залоза, є кальцитонін, який бере участь у контролі рівня Ca^{2+} в плазмі крові. Його застосовують для лікування остеопорозу та інших метаболічних захворювань кісток (див. розд. 37). Термін «гормони щитоподібної залози» тут буде використано лише для позначення T_4 і T_3 .

T_3 і T_4 циркулюють у крові, міцно зв'язані (> 99 %) з білками плазми, переважно тироксинзв'язувальним глобуліном (ТЗГ). Гормон, який щитоподібна залоза секретує найбільше (~ 85 %), – це T_4 . Він перетворюється в активніший (у 3–5 разів) T_3 специфічно для тканин. Обидва гормони мають вирішальне значення для нормального росту й розвитку та для контролю енергетичного обміну.

Функціональною одиницею щитоподібної залози є фолікул, або ацинус. Кожен фолікул складається з одного шару епітеліальних клітин, які оточують просвіт фолікула, заповнений густим колоїдом, що містить тиреоглобулін. Тиреоглобулін – це великий глікопротеїн, кожна молекула якого має близько 115 залишків тирозину. Він синтезується, глікозилюється, а потім виділяється у просвіт фолікула, де відбувається йодування залишків тирозину. Фолікули оточені щільною мережею капілярів, і кровотік через залозу дуже високий порівняно з іншими тканинами. Основними етапами синтезу, зберігання та секреції гормону щитоподібної залози (рис. 35.1) є:

- поглинання йодиду плазми клітинами фолікулів;

- окиснення йодиду та йодування залишків тирозину тиреоглобуліну;
- секреція гормону щитоподібної залози.

ПОГЛИНАННЯ ЙОДИДУ ПЛАЗМИ КЛІТИНАМИ ФОЛІКУЛІВ

Поглинання йоду має відбуватися за градієнтом концентрації (зазвичай близько 25 : 1), тому це енергозалежний процес. Йодид захоплюють з крові і переміщують у просвіт два транспортери: симпортер Na^+/I^- (NIS), розташований на базолатеральній поверхні тироцитів (енергію забезпечує Na^+/K^+ -АТФаза), і пендрин¹ (PDS), переносник I^-/Cl^- в апікальних мембранах (Nilsson, 2001). Поглинання відбувається дуже швидко: мічений йодид (^{125}I) виявляється у просвіті протягом 40 с після внутрішньовенного введення. Виявлено численні мутації в генах NIS та PDS, які спричиняють захворювання щитоподібної залози у деяких пацієнтів.

ОКИСНЕННЯ ЙОДИДУ ТА ЙОДУВАННЯ ЗАЛИШКІВ ТИРОЗИНУ

Окиснення йодиду та його входження до складу молекули тиреоглобуліну (органіфікація йодиду) каталізується тиреопероксидазою, ферментом, що знаходиться на внутрішній поверхні клітин на межі з колоїдом. Для реакції потрібен перексид водню (H_2O_2) як окиснювач. Йодування відбувається після входження тирозину до складу тиреоглобуліну. Цей процес показано на рис. 35.2.

Залишки тирозину йодуються спочатку у положенні 3 на кільці, утворюючи моноіодтирозин (MIT), а потім у деяких молекулах також у положенні 5, утворюючи дийодтирозин (DIT). Все ще входячи до складу тиреоглобуліну, ці молекули потім з'єднуються попарно: MIT з DIT утворюють T_3 , а дві молекули DIT утворюють T_4 (рис. 35.2 та 35.3). Вважають, що у механізм з'єднання залучено пероксидазну систему, подібну до реакції йодування. Приблизно п'ята частина залишків тирозину в тиреоглобуліні йодується таким чином.

Йодований тиреоглобулін утворює великий запас гормону щитоподібної залози всередині залози з відносно повільною циркуляцією. Це відрізняє його від секретів деяких інших ендокринних

¹ Пендрин отримав таку назву, оскільки ген, що кодує синтез цього білка, пов'язаний із розвитком синдрому Пендредда, названого іменем англійського лікаря, який вперше описав цю успадковану за аутосомно-рецесивним типом форму зоба, що поєднується з нейросенсорною глухотою.

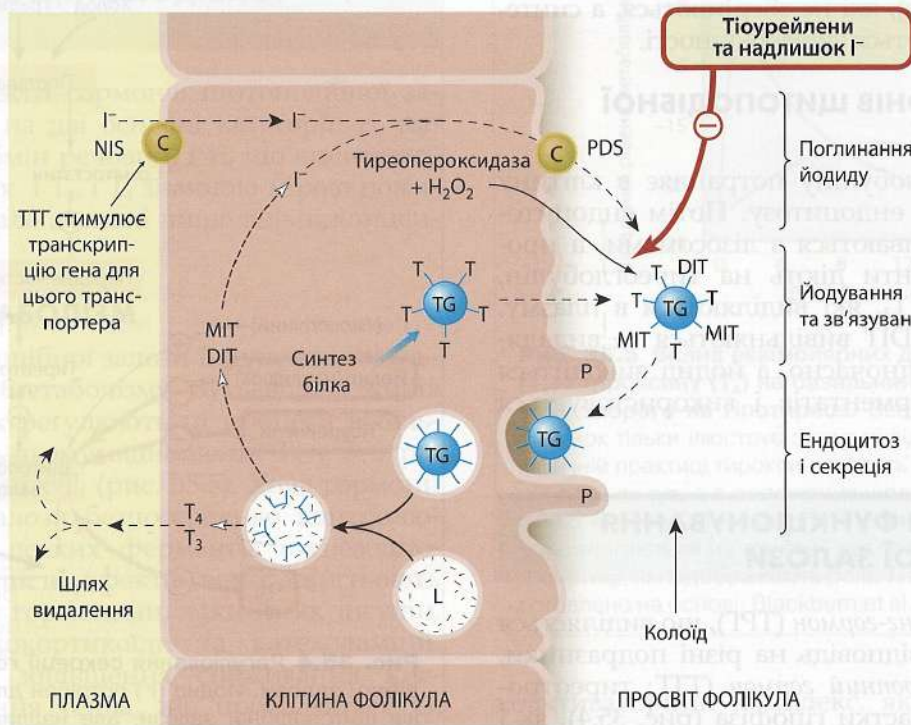


Рис. 35.1 Схематичне зображення синтезу та секреції гормонів щитоподібної залози із зазначенням мішеней для дії деяких препаратів, які використовують для лікування захворювань щитоподібної залози. Йодид у крові переносять транспортери: симпортер Na⁺/I⁻ (NIS) і пендрин (PDS) – через клітину фолікула у багатий на колоїд просвіт, де під впливом ферменту тиреопероксидази він приєднується до залишків тирозину в тиреоглобуліні, й утворюються залишки моноіодтирозину, які з'єднуються для вироблення гормонів (детальніше див. у тексті). Тиреотропний гормон (тиреотропін; ТТГ) стимулює ендоцитоз тиреоглобуліну, після чого гормони відщеплюються від глобуліну за допомогою ферментів лизосом та виділяються у кров. DIT – дийодтирозин; L – лізосома; MIT – моноіодтирозин; P – псевдоподія; T – тирозин; T₃ – трийодтиронін; T₄ – тироксин; TG – тиреоглобулін

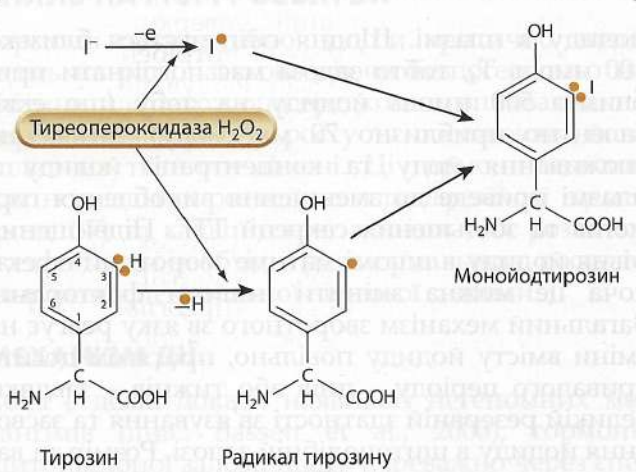


Рис. 35.2 Йодування залишків тирозину комплексом «тиреопероксидаза – H₂O₂». У цьому процесі, ймовірно, беруть участь дві ділянки ферменту, одна з яких віднімає електрон від йодиду для утворення вільного радикалу I[•]; інша віднімає електрон від тирозину для утворення радикалу тирозину (показано помаранчевою крапкою). У результаті приєднання цих двох радикалів утворюється моноіодтирозин

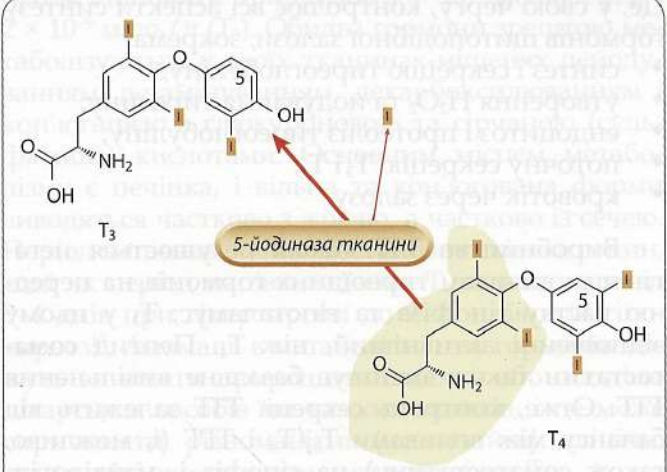


Рис. 35.3 Структури трийодтироніну (T₃) та тироксину (T₄). Положення залишків йоду позначено помаранчевим кольором. T₄ перетворюється, залежно від тканини, у більш активний T₃ шляхом монодейодування в положенні 5 кільця. Основний залишок тирозину заштриховано жовтим кольором

залоз (наприклад, гормонів кіркової речовини надниркових залоз), які не зберігаються, а синтезуються та виділяються за необхідності.

СЕКРЕЦІЯ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Молекула тиреоглобуліну потрапляє в клітину фолікула шляхом ендоцитозу. Потім ендоцитотичні пухирці зливаються з лізосомами, а протеолітичні ферменти діють на тиреоглобулін, вивільняючи T_4 і T_3 , які виділяються в плазму. Надлишки MIT і DIT вивільняються та видаляються клітиною одночасно, а йодид виводиться за допомогою ферментативів і використовується повторно.

РЕГУЛЮВАННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Тиреотропін-релізінг-гормон (ТРГ), що виділяється з гіпоталамуса у відповідь на різні подразники, вивільняє тиреотропний гормон (ТТГ; тиреотропін) з передньої частки гіпофіза (рис. 35.4), як і синтетичний трипептид **протирилін** (піроглютаміл-гістидил-пролінамід), який завдяки цьому використовується для діагностики. ТТГ діє на рецептори на мембрані клітин фолікула щитоподібної залози за допомогою механізму, в який залучені цАМФ і фосфатидилінозитол-3-кіназа. Він виявляє трофічну дію на клітини щитоподібної залози і контролює всі аспекти синтезу нею гормонів, переважно стимулюючи транскрипцію генів транспортерів йодиду і тим самим збільшуючи поглинання йодиду клітинами фолікула. Це, у свою чергу, контролює всі аспекти синтезу гормонів щитоподібної залози, зокрема:

- синтез і секрецію тиреоглобуліну;
- утворення H_2O_2 та йодування тирозину;
- ендоцитоз і протеоліз тиреоглобуліну;
- поточну секрецію T_3 і T_4 ;
- кровотік через залозу.

Виробництво ТТГ також регулюється негативним впливом тиреоїдних гормонів на передню частку гіпофіза та гіпоталамус; T_3 у цьому відношенні активніший, ніж T_4 . Пептид **соматостатин** також зменшує базальне вивільнення ТТГ. Отже, контроль секреції ТТГ залежить від балансу між впливами T_3/T_4 і ТРГ (і, можливо, також соматостатину) на гіпофіз і, найвірогідніше на гіпоталамус. Проте залежність між концентрацією T_3/T_4 і секрецією ТТГ не є лінійною. Невеликі зміни рівня гормонів щитоподібної залози можуть привести до дуже значних змін у секреції ТТГ, тоді як великі зміни рівня ТТГ спричиняють несуттєві зміни концентрації T_3/T_4 . Визначення рівня ТТГ є ключовим діагностичним інструментом для оцінювання функції щитоподібної залози у пацієнтів.

Іншим важливим фактором, що впливає на функцію щитоподібної залози, є концентрація

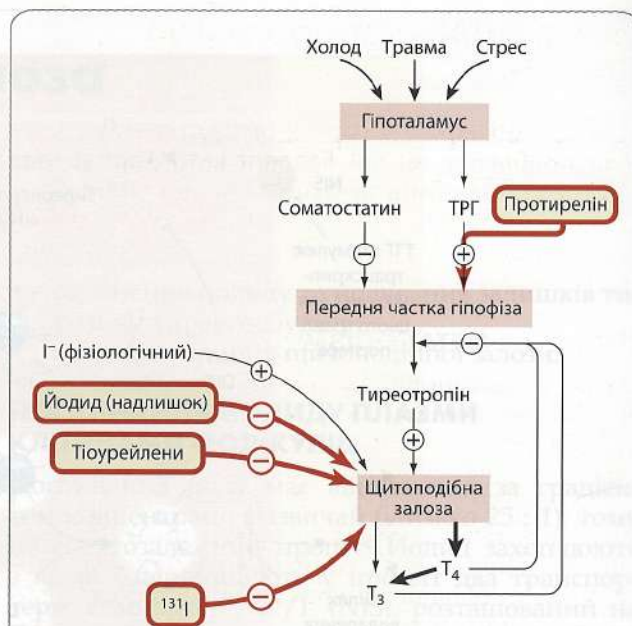


Рис. 35.4 Регулювання секреції гормонів щитоподібної залози. Йодид (I^-) потрібен для синтезу гормонів щитоподібної залози, але надлишок ендogenous або екзогенного йодиду (у 30 разів більше від добової потреби в йоді) може бути використано для пригнічення підвищеного вироблення гормонів щитоподібної залозою при тиреотоксикозі. Протирилін, а також рекомбінантний людський тиреотропін-релізінг-гормон (англ. recombinant human thyrotropin-releasing hormone, rhTRH) іноді застосовують для стимулювання системи з діагностичною метою. Велику кількість йоду (у формі ізотопу ^{131}I) використовують для абляції тканини щитоподібної залози (детальніше див. у тексті). T_3 – трийодтиронін; T_4 – тироксин

йодиду в плазмі. Щодня синтезується близько 100 нмоль T_4 , тобто залоза має поглинати приблизно 500 нмоль йодиду на добу (що еквівалентно приблизно 70 мкг йоду). Зниження споживання йоду та концентрації йодиду в плазмі приведе до зменшення вироблення гормонів та збільшення секреції ТТГ. Підвищення рівня йодиду в плазмі матиме зворотний ефект, хоча це можна змінити іншими факторами. Загальний механізм зворотного зв'язку реагує на зміни вмісту йодиду повільно, протягом досить тривалого періоду – днів або тижнів – завдяки великій резервній здатності зв'язування та засвоєння йодиду в щитоподібній залозі. Розмір та васкуляризація щитоподібної залози зменшуються за рахунок збільшення вмісту йодиду в плазмі, і це використовують у клінічній практиці під час підготовки пацієнтів з гіпертиреозом до операції на залозі. Наслідком дієт з дефіцитом йоду стає безперервна надмірна компенсаторна секреція ТТГ, а зрештою – збільшення васкуляризації та (іноді груба) гіпертрофія залози².

² «Дербіширська шия» – так називали цей стан у регіонах Сполученого Королівства, де харчовий йод колись був дефіцитним.

ДІЯ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Фізіологічні ефекти гормонів щитоподібної залози поділяють на дві основні категорії: ті, що впливають на обмін речовин, і ті, що впливають на ріст і розвиток. І T_3 , і T_4 значною мірою пов'язані з плазмою, але активні лише вільні концентрації гормонів.

ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЗМ

Гормони щитоподібної залози індукують загальне збільшення метаболізму вуглеводів, жирів і білків, а також регулюють ці процеси в більшості тканин; у цьому відношенні T_3 у 3–5 разів активніший, ніж T_4 (рис. 35.5). Хоча гормони щитоподібної залози безпосередньо контролюють активність деяких ферментів вуглеводного обміну, більшість ефектів вони здійснюють разом з іншими гормонами, такими як інсулін, глюкагон, глюкокортикоїди та катехоламіни. Спостерігається збільшення споживання кисню та вироблення тепла, що проявляється як підвищення базального рівня метаболізму. Це відображає дію зазначених гормонів на тканини серця, нирок, печінки та м'язів, однак не на тканини статевих залоз, мозку або селезінки. Ця калоригенна дія є важливою складовою реакції на холодне середовище. Введення гормонів щитоподібної залози призводить до збільшення частоти серцевих скорочень та об'єму серцевого викиду і підвищеної схильності до порушень ритму, таких як фібриляція передсердь.

ВПЛИВ НА РІСТ І РОЗВИТОК

Гормони щитоподібної залози критично впливають на ріст, частково діючи безпосередньо на клітини, але також опосередковано впливаючи на вироблення гормону росту та посилюючи його вплив на тканини-мішені. Ці гормони важливі для нормальної реакції на паратиреоїдний гормон (розд. 37) та кальцитонін, а також для розвитку скелета; вони необхідні для нормального росту та дозрівання центральної нервової системи.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Хоча є деякі докази наявності негеномних механізмів (див.: Bassett et al., 2003), гормони щитоподібної залози діють переважно через специфічний ядерний рецептор – TR (розд. 3). Два різні гени, $TR\alpha$ та $TR\beta$, кодують декілька ізоформ рецепторів, які виконують різні функції. T_4 можна розглядати як прогормон, оскільки, потрапляючи в клітину, він перетворюється в T_3 , який потім з високою спорідненістю зв'язується з TR. Ця взаємодія, ймовірно, відбувається в ядрі, де ізоформи TR загалом діють як конститутивні репресори генів-мішеней. Коли T_3 зв'язаний, ці рецептори змінюють конформацію, корепресорний комплекс звільняється й утворюється

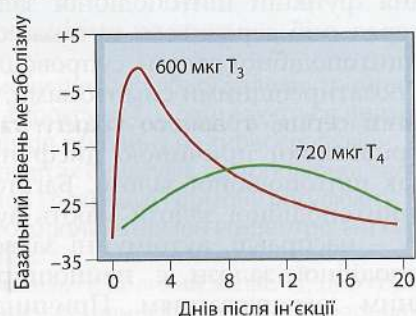


Рис. 35.5 Вплив еквімолярних доз трийодтироніну (T_3) і тироксину (T_4) на базальний рівень метаболізму у хворого на гіпотиреоз. Зверніть увагу, що цей рисунок тільки ілюструє загальні відмінності у впливі; у клінічній практиці тироксин вводять не в разовій болюсній дозі, як тут, а в регулярних щоденних дозах, так що ефект накопичується до плато. Відмінності в силі дії, що спостерігаються на графіку, насправді є відмінностями в кінетиці, які відображають роль T_4 як прогормону. (Підготовлено на основі: Blackburn et al., 1954)

коактиваторний комплекс, який потім активує транскрипцію, що приводить до генерації мРНК та синтезу білка. Відомо про деякі рідкісні випадки резистентності до гормонів щитоподібної залози, пов'язані з мутаціями $TR\beta$ (Lai et al., 2015).

ТРАНСПОРТ І МЕТАБОЛІЗМ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Концентрацію цих гормонів у плазмі крові можна виміряти за допомогою радіоімунного аналізу, і вона становить приблизно 1×10^{-7} моль/л (T_4) і 2×10^{-9} моль/л (T_3). Обидва гормони зрештою метаболізуються у своїх тканинах-мішенях дейодуванням, дезамінуванням, декарбоксілюванням і кон'югацією з глюкуроновою та сірчаною (сульфатною) кислотами. Основним місцем метаболізму є печінка, і вільна та кон'югована форми виводяться частково з жовчю, а частково із сечею. Період напіввиведення T_3 становить кілька годин, тоді як період напіввиведення T_4 коливається від 3–4 днів при гіпертиреозі до 9–10 днів при гіпотиреозі³. Аномалії в метаболізмі цих гормонів можуть виникати природним шляхом або під дією лікарських засобів чи важких металів, і це може спричиняти різноманітні (незвичайні) клінічні стани, такі як «синдром низького рівня T_3 ».

АНОМАЛЬНІ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Розлади щитоподібної залози є одними з найпоширеніших ендокринних захворювань у всіх вікових групах, включно з дітьми. Субклінічні

³ Корекція гіпотиреозу введенням T_4 для досягнення рівноваги займає 2–3 тиж.

порушення функцій щитоподібної залози поширені серед осіб середнього та похилого віку. Розлади щитоподібної залози супроводжуються багатьма позатиреоїдними симптомами, особливо в ділянці серця, травного тракту та шкіри. Однією (рідкісною) причиною дисфункції органів є рак щитоподібної залози. Багато інших розладів щитоподібної залози мають аутоімунну основу – насправді, аутоімунні захворювання щитоподібної залози є найпоширенішим аутоімунним захворюванням. Причина цього не зрозуміла, але вона може бути пов'язана з порушенням імунної толерантності до рецепторів ТТГ, хоча не можна виключати й інші чинники (Lee et al., 2015). Можливий зв'язок з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит.

Є два основних типи аутоімунної патології щитоподібної залози – *хвороба Грейвса*⁴ і *хвороба Гашімото*. Обидва захворювання пов'язані з виробленням аутоантитіл до щитоподібної залози та імунним пошкодженням самої залози⁵. Як не дивно, але вони зумовлюють різні клінічні прояви хвороби Грейвса, що провокує розвиток тиреотоксикозу, тоді як тиреоїдит Гашімото призводить до гіпоактивності щитоподібної залози. Незалежно від причин, дисфункція щитоподібної залози часто пов'язана з типовим станом залози, відомим як *зоб*. Як і інші аутоімунні захворювання, такі розлади щитоподібної залози більше трапляються у жінок, ніж у чоловіків, і частіше спостерігаються під час вагітності (Cignini et al., 2012).

ГІПЕРТИРЕОЗ (ТИРЕОТОКСИКОЗ)

При тиреотоксикозі спостерігається надмірна секреція та активність гормонів щитоподібної залози, що спричиняє високу швидкість метаболізму, підвищення температури шкіри й потовиділення та непереносимість тепла. Для хворих характерні нервозність, тремор, тахікардія та підвищений апетит, пов'язаний із втратою маси тіла. Є кілька типів гіпертиреозу, але поширені лише два: екзофтальмічний або *дифузний токсичний зоб* (хвороба Грейвса) і *токсичний вузловий зоб*.

Дифузний токсичний зоб – це органоспецифічне аутоімунне захворювання, спричинене аутоантитілами до рецепторів ТТГ, які їх активують, посилюючи секрецію Т₄. Також можуть бути задіяні конститутивно активні мутації рецептора ТРГ. Як вказує назва, у пацієнтів з екзофтальмічним зобом відбувається випинання очних яблук. Патогенез цього стану до кінця

не з'ясовано, але вважають, що його спричиняє наявність рецептороподібних білків ТТГ у тканинах орбіти. Також спостерігається підвищена чутливість до катехоламінів. Токсичний вузловий зоб спричиняє доброякісна пухлина, і він може виникати у пацієнтів з давнім простим зобом. У пацієнтів із цим варіантом хвороби зазвичай немає екзофтальму. Антиаритмічний препарат *амідарон* (розд. 22) містить багато йоду, тому може спричинити гіпертиреоз або гіпотиреоз. Деякі йодовмісні рентгеноконтрастні агенти, зокрема *йопанова кислота*, котру використовують як агент візуалізації жовчного міхура, також можуть перешкоджати роботі щитоподібної залози. Хронічне вживання психотропних речовин може спричинити різні порушення функції щитоподібної залози (Bou Khalil & Richa, 2011).

ПРОСТИЙ, НЕТОКСИЧНИЙ, ЗОБ

Тривалий дефіцит йоду в їжі спричиняє підвищення рівня ТТГ у плазмі крові та, зрештою, збільшення розміру залози. Цей стан відомий як простий, або нетоксичний, зоб. Інша його причина – вживання *гойтрогенів* (наприклад з кореня маніоки). Збільшена щитоподібна залоза зазвичай встигає виробляти нормальну кількість гормону щитоподібної залози, хоча за дуже сильного дефіциту йоду може виникнути гіпотиреоз.

ГІПОТИРЕОЗ

Зниження активності щитоподібної залози призводить до гіпотиреозу, а у тяжких випадках – до *мікседеми*. Знову ж таки, це захворювання зазвичай має імунологічне походження, а до його проявів належать низький рівень метаболізму, повільна мова, глибокий хрипкий голос, млявість, брадикардія, чутливість до холоду і психічні розлади. У пацієнтів також виникає характерне стовщення шкіри (спричинене підшкірним відкладенням глікозаміногліканів), що і дало назву «мікседема». При тиреоїдиті Гашімото імунна реакція проти тиреоглобуліну або якогось іншого компонента тканини щитоподібної залози може призвести як до гіпотиреозу, так і до мікседеми. Важливу роль відіграють генетичні фактори. Деструкція залозистої тканини під час лікування пухлин щитоподібної залози радіоїодом є ще однією причиною гіпотиреозу. Деякі ліки (наприклад, холецистографічні засоби або протиепілептичні препарати), а також екологічні «ендокринні руйнівники»⁶ можуть перешкоджати нормальному виробленню гормонів щитоподібної залози.

Дефіцит щитоподібної залози під час вагітності (один випадок на 3000–4000 пологів) зумов-

⁴ За прізвиськом дублінського лікаря, який пов'язав «сильне й тривале прискорене серцебиття у жінок» зі збільшенням щитоподібної залози. Їхні скарги на тріпотіння серця та відчуття клубка в горлі раніше вважали ознаками істерії.

⁵ Джон Ф. Кеннеді-молодший страждав на хворобу Грейвса. Він успадкував схильність до аутоімунних захворювань від свого батька, котрий сам мав аутоімунну *хворобу Аддісона*, при якій уражуються надниркові залози. Сестра Джона Ф. Кеннеді-старшого Юніс також страждала на хворобу Аддісона.

⁶ Це штучно створені хімічні речовини, такі як пестициди або гербіциди (наприклад поліхлоровані біфеніли), що залишаються в навколишньому середовищі та потрапляють у продукти харчування. Ендокринна система дуже чутлива до них, особливо в період розвитку.

лює вроджений гіпотиреоз, що характеризується сильною затримкою росту та інтелектуального розвитку малюків⁷.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

ГІПЕРТИРЕОЗ

Лікування гіпертиреозу може бути фармакологічним або хірургічним. Загалом хірургічне втручання нині застосовують лише в разі механічних проблем, що виникають унаслідок стиснення трахеї щитоподібною залозою. За таких обставин зазвичай видаляють лише частину органа. Хоча стан гіпертиреозу можна контролювати за допомогою антигіреоїдних препаратів, останні не змінюють основних аутоімунних механізмів та не впливають на екзофтальм, пов'язаний із хворобою Грейвса.

РАДІОЙОД

Радіойод – це засіб першої лінії для лікування гіпертиреозу (особливо в США). Використовують ізотоп ¹³¹I (зазвичай у вигляді натрієвої солі), а доза, як правило, становить 5–15 мКі. При пероральному введенні щитоподібна залоза поглинає та переробляє його так само, як і стабільну форму йодиду, із часом він вбудовується в тиреоглобулін. Ізотоп випромінює бета- і гамма-промені. Гамма-промені проходять через тканину, не викликаючи пошкодження, але бета-частинки мають дуже короткий діапазон; вони поглинаються тканинами і виявляють потужну цитотоксичну дію, яка обмежується клітинами фолікулів щитоподібної залози, що призводить до значної деструкції тканини. Період напіввиведення ¹³¹I становить 8 днів, тому його радіоактивність фактично зникає протягом двох місяців. Радіойод призначають як одну разову дозу, але його цитотоксична дія на залозу триває 1–2 міс. і не досягає свого максимуму ще 2 міс.

Після лікування радіойодом з часом виникає гіпотиреоз, особливо у пацієнтів із хворобою Грейвса, але його легко контролювати замісною терапією Т₄. Радіойод краще не використовувати при лікуванні дітей або вагітних пацієнток (через потенційну шкоду для плода). Теоретично можливе підвищення ризику виникнення раку щитоподібної залози, але після лікування цього не спостерігалось.

Поглинання ¹³¹I та інших ізотопів йоду також використовують з діагностичною метою для тестування функції щитоподібної залози. Індикаторну дозу ізотопу вводять перорально або внутрішньовенно, а кількість, накопичену

Щитоподібна залоза



- Гормони щитоподібної залози, трийодтиронін (Т₃) і тироксин (Т₄), синтезуються йодуванням залишків тирозину на тиреоглобуліні в просвітах фолікулів щитоподібної залози.
- Синтез і секрецію гормону регулюють тиреотропний гормон (тиреотропін) і йодид плазми.
- В організмі є великий запас Т₄; цей гормон має низьку швидкість обміну та переважно перебуває в кровообігу.
- В організмі є невеликий запас Т₃; він має високу швидкість обміну і знаходиться переважно всередині клітин.
- У клітинах-мішенях Т₄ перетворюється на Т₃, що взаємодіє з ядерним рецептором, регулюючи транскрипцію генів.
- Ефекти Т₃ і Т₄:
 - стимуляція обміну речовин, що спричиняє збільшення споживання кисню та швидкості метаболізму;
 - регуляція росту і розвитку.
- До порушень функції щитоподібної залози належать:
 - гіпертиреоз (тиреотоксикоз): або дифузний токсичний зоб, або токсичний вузловий зоб;
 - гіпотиреоз: у дорослих це спричиняє мікседему, у немовлят – значну затримку росту та інтелектуального розвитку;
 - простий нетоксичний зоб, спричинений дефіцитом йоду в їжі, зазвичай з нормальною функцією щитоподібної залози.

щитоподібною залозою, вимірюють за допомогою гамма-сцинтиляційного лічильника, розміщеного над залозою. Також ¹³¹I використовують для лікування раку щитоподібної залози.

ТІОУРЕЙЛЕНИ

До цієї групи препаратів належать **карбімазол** і **пропілтіоурацил**. Хімічно вони пов'язані з тіосечовиною, а група тіокарбамідів (S-C-N) є важливою для антитиреоїдної активності.

Механізм дії

Тіоурейлени знижують вироблення гормонів щитоподібною залозою та спричиняють поступове зменшення ознак і симптомів тиреотоксикозу, причому базальний рівень метаболізму та частота пульсу нормалізуються протягом 3–4 тиж. Є докази того, що ці препарати зменшують йодування залишків тирозину в тиреоглобуліні (див. рис. 35.1 і 35.2), інгібуючи реакцію окиснення, що каталізується тиреопероксидазою, можливо, діючи як субстрати і таким чином конкурентно інгібуючи взаємодію з тирозином. Додатковим ефектом пропілтіоурацилу є зменшення дейодинування Т₄ до Т₃ у периферійних тканинах.

⁷ Давнішній термін для позначення цього стану – «кретинізм» – більше не використовують.

Фармакокінетичні аспекти

Тіоурейлени призначають перорально. Карбімазол швидко перетворюється на активний метаболіт. Середня доза карбімазолу забезпечує понад 90 % пригнічення поглинання йоду щитоподібною залозою протягом 12 год. Однак досягнення повної клінічної відповіді на цей та інші антитиреоїдні препарати може потребувати кількох тижнів (рис. 35.6), частково через тривалий період напіввиведення T_4 , а також тому, що в щитоподібній залозі можуть бути великі запаси гормону, котрі потрібно виснажити до того, як дія препарату зможе повністю проявитися. Вважають, що пропілтіоурацил діє дещо швидше завдяки його додатковому ефекту як інгібітора перетворення T_4 в T_3 у периферійних тканинах.

Обидва препарати можна використовувати під час вагітності, але вони здатні проникати через плаценту і впливати на щитоподібну залозу плода. Тіоурейлени також з'являються в грудному молоці, але цей ефект менш виражений при застосуванні пропілтіоурацилу, оскільки він сильніше зв'язується з білками плазми. Після деградації метаболіти цих препаратів виводяться із сечею. Тіоурейлени можуть концентруватись у щитоподібній залозі.

Небажані ефекти

Найнебезпечнішими небажаними ефектами тіоурейленових препаратів є нейтропенія та агранулоцитоз (див. розд. 26). Вони відносно рідкісні, мають частоту 0,1–1,2 % і є оборотними при припиненні лікування. Пацієнтів слід попереджати, щоб вони негайно повідомляли про появу патологічних симптомів (особливо болю в горлі) та робили аналіз крові. Поширеними є висипання

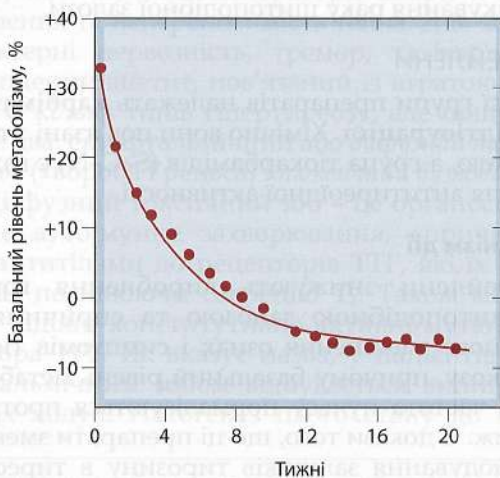


Рис. 35.6 Динаміка зниження базального рівня метаболізму (БРМ) під час лікування антитиреоїдним препаратом карбімазолом. Крива має експоненціальний характер, що відповідає щоденному зниженню БРМ на 3,4 %. (Підготовлено на основі: Furth et al., 1963)

(2–25 %) та інші симптоми, зокрема головний біль, нудота, жовтяниця й артралгія. При застосуванні карбімазолу повідомлялося про рідкісні випадки патології плода.

ЙОД/ЙОДИД

Йод перетворюється *in vivo* в йодид (I⁻), який тимчасово інгібує вивільнення гормонів щитоподібною залозою. Коли пацієнтам з тиреотоксикозом дають високі дози йоду, симптоми зменшуються протягом 1–2 днів. Відбувається гальмування секреції гормонів щитоподібною залозою, і протягом 10–14 днів помітно знижується васкуляризація залози, яка стає меншою і твердішою. Йод часто дають перорально в розчині з йодистим калієм («Люголь йод»). При постійному введенні його ефект досягає максимуму упродовж 10–15 днів, а потім зменшується. Механізм дії не зовсім зрозумілий; можливо, відбувається інгібування йодування тиреоглобуліну, можливо, завдяки зменшенню утворення H_2O_2 , необхідного для цього процесу.

Йод/йодид переважно використовують для підготовки гіпертиреїдних хворих до хірургічної резекції залози та для лікування важкого тиреотоксичного кризу. Його також застосовують для осіб, які зазнали впливу радіоактивного йоду з атомних реакторів, щоб зменшити поглинання радіоактивного ізотопу в щитоподібній залозі. Можуть виникати алергічні реакції, у тому числі ангіоневротичний набряк, висип та медикаментозна гарячка. Сльозотеча, кон'юнктивіт, біль у слинних залозах та катаральний синдром є дозозалежними побічними діями, пов'язаними з концентрацією йодиду за допомогою транспортних механізмів у слюзах та слині.

ІНШІ ВИКОРИСТОВУВАНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Антагоністи β -адренорецепторів, наприклад **пропранолол** і **надолол** (розд. 15), не є антитиреоїдними агентами як такі, але корисні для зменшення багатьох з ознак і симптомів гіпертиреозу – тахікардії, аритмії, тремору і збудження. Їх використовують при підготовці хворих на тиреотоксикоз до операції, а також призначають більшості пацієнтам з гіпертиреозом протягом початкового періоду лікування, поки буде досягнуто ефект від тіоурейленів або радіоїоду, або як частину лікування гострого гіпертиреїдного кризу. Очні краплі, що містять **гуанетидин**, **норадренергічно-блокувальну речовину** (розд. 15), застосовують для пом'якшення екзофтальму при гіпертиреозі (на тлі подовження приймання антитиреоїдних препаратів, які не впливають на симптоми екзофтальму); завдяки їхній дії розслаблюються іннервовані симпатичними волокнами гладкі м'язи, що спричиняє втягнення повік очей. Для пом'якшення тяжкої екзофтальмії при хворобі Грейвса можливе використання глюкокортикоїдів (наприклад, **преднізолон** чи **гідрокортизон**) або хірургічної декомпресії.

ГІПОТИРЕОЗ

Немає препаратів, які б спеціально посилювали синтез або виділення гормонів щитоподібної залози. Єдиним ефективним методом лікування гіпотиреозу, не спричиненого дефіцитом йоду (що лікується йодидом), є введення самих гормонів щитоподібної залози як замісної терапії. Синтетичні T_4 (офіційна назва – **левотироксин**) і T_3 (офіційна назва – **ліотиронін**), ідентичні природним гормонам, вживають перорально. Левотироксин як натрієва сіль у дозах 50–100 мкг/день є звичайним препаратом першої лінії вибору. Ліотиронін має швидший початок, але коротший термін дії, і зазвичай його залишають для гострих надзвичайних ситуацій, таких як рідкісний стан мікседематозної коми, коли цей лікарський засіб є препаратом вибору.

При передозуванні можуть виникати небажані наслідки, і, крім ознак та симптомів гіпертиреозу, є ризик загострення стенокардії, порушення серцевого ритму або навіть серцевої недостатності. Наслідки менш тяжкого передозування є підступнішими; пацієнт почувається добре, але резорбція кісток посилена, що призводить до остеопорозу (розд. 37).

Застосування препаратів для лікування раку щитоподібної залози є спеціалізованою темою і не буде тут розглядатися. Огляд ліків останнього покоління, які будуть використовувати з цією метою, наведено в роботі: Vikas et al., 2016.

Нарешті, рекомбінантний тиреотропний гормон людини (rhTSH) іноді застосовують з діагностичною метою після операції. Інформацію про використання препаратів для лікування розладів щитоподібної залози коротко викладено у відповідному блоці.

Клінічне використання препаратів, що діють на щитоподібну залозу



Радіойод (^{131}I)

- Гіпертиреоз (хвороба Грейвса, багатовузловий токсичний зоб).
- Рецидив гіпертиреозу після невдалого медичного або хірургічного лікування.

Карбімазол або пропілтіоурацил

- Гіпертиреоз (дифузний токсичний зоб); потрібне лікування упродовж року.
- Перед операцією при токсичному зобі.
- Частина лікування тиреотоксичного кризу (дуже тяжкий гіпертиреоз); кращим препаратом є **пропілтіоурацил**, який поєднують

з антагоністом β -адренорецепторів (наприклад **пропранололом**).

Гормони щитоподібної залози та йод

- **Левотироксин** (T_4) є стандартною замісною терапією при гіпотиреозі.
- **Ліотиронін** (T_3), введений шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції, застосовують при мікседемальній комі.
- Йод, розчинений у водному йодиді калію («**Люголь йод**»), використовують короткочасно для контролю тиреотоксикозу до операції. Це зменшує васкуляризацію залози.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Bassett, J.H.D., Harvey, C.B., Williams, G.R., 2003. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extranuclear actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 213, 1–11. (Чудовий і всебічний огляд, що стосується дії гормонів щитоподібної залози за допомогою механізму ядерних рецепторів, а також інших дій через рецептори, зв'язані з G-білками, та інші шляхи.)
- Bikas, A., Vachhani, S., Jensen, K., Vasko, V., Burman, K.D., 2016. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 1–15. (Розглянуто властивості деяких лікарських засобів останнього покоління, застосовуваних при раку щитоподібної залози, таких як інгібітори тирозинкінази.)
- Blackburn, C.M., McConahey, W.M., Keating, F.R., Jr., Albert, A., 1954. Calorigenic effects of single intravenous doses of L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedematous persons. *J. Clin. Invest.* 33, 819–824.
- Bou Khalil, R., Richa, S., 2011. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin. Neuropharmacol.* 34, 248–255. (Багато пацієнтів, які приймають психотропні препарати, мають проблеми зі щитоподібною залозою. У цьому огляді висвітлено роль антипсихотичних препаратів у цьому явищі.)
- Cignini, P., Cafa, E.V., Giorlandino, C., Capriglione, S., Spata, A., Dugo, N., 2012. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J. Prenat. Med.* 6, 64–71. (Зазначено, що під час вагітності спостерігаються підвищені показники відхилень функції щитоподібної залози, багато з яких не діагностуються. Також ідеться про клінічне ведення цих випадків.)
- Furth, E.D., Becker, D.V., Schwartz, M.S., 1963. Significance of rate of response of basal metabolic rate and serum cholesterol in hyperthyroid patients receiving neomercazole and other antithyroid agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23, 1130–1140.
- Hadj Kacem, H., Rebai, A., Kaffel, N., et al., 2003. PDS is a new susceptibility gene to autoimmune thyroid diseases: association and linkage study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 2274–2280. (Цікава стаття про білок-транспортер PDS та його внесок у сприйнятливості до хвороб.)
- Kahaly, G.J., Dillmann, W.H., 2005. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr. Rev.* 26, 704–728. (Дуже цікавий огляд, присвячений дії гормонів щитоподібної залози на серце; багато історичних деталей.)
- Kelly, G.S., 2000. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern. Med. Rev.* 5, 306–333. (У цьому огляді увагу зосереджено на ролі периферійного метаболізму в дії гормонів щитоподібної залози.)
- Kojic, K.L., Kojic, S.L., Wiseman, S.M., 2012. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 12, 345–357. (Огляд, присвячений фармакотерапії найпоширенішого типу раку щитоподібної залози – диференційованої карциноми щитоподібної залози.)

- Lai, S., Zhang, S., Wang, L., et al., 2015. A rare mutation in patients with resistance to thyroid hormone and review of therapeutic strategies. *Am. J. Med. Sci.* 350, 167-174. (Варто прочитати, якщо вас цікавить цей рідкісний розлад.)
- Lee, H.J., Li, C.W., Hammerstad, S.S., Stefan, M., Tomer, Y., 2015. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 64, 82-90. (Імунологічний погляд на такі розлади, як хвороби Грейвса та Гашімото. Цікавий, але помірно складний.)
- Mastorakos, G., Karoutsou, E.I., Mizamtsidi, M., Creatas, G., 2007. The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development. *Endocrine* 3, 219-237. (Огляд ендокринних руйнівників та їхнього впливу на щитоподібну залозу. Не звичайне читання, але цікава тема.)
- McAninch, E.A., Bianco, A.C., 2016. The history and future of treatment of hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.* 164, 50-56. (Дуже вичерпна історія діагностики та лікування гіпотиреозу. Гарний огляд, якщо ви хочете детальніше розглянути цю тему.)
- Nilsson, M., 2001. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 109, 13-17. (Корисний та легкий для читання огляд робіт про перетворення йодиду щитоподібною залозою.)
- Roberts, C.G., Ladenson, P.W., 2004. Hypothyroidism. *Lancet* 363, 793-803. (Авторитетний та доступний огляд цієї патології щитоподібною залозою.)
- Sheehan, M.T., 2016. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed – A review for primary care. *Clin. Med. Res.* 14, 83-92. (Цей огляд написано переважно для лікарів первинної ланки, яким доводиться тестувати функцію щитоподібною залозою у своїх пацієнтів. Однак він містить невеликий огляд фізіології та ендокринології щитоподібною залозою, а також багато інформації про відхилення від норми показників стану щитоподібною залозою. Легко читати, рекомендуємо.)
- Surks, M.I., Ortiz, E., Daniels, G.H., et al., 2004. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291, 228-238. (Детально розглянуто лікування субклінічних захворювань щитоподібною залозою; передусім буде цікаво студентам-клініцистам.)
- Yen, P.M., 2001. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol. Rev.* 81, 1097-1142. (Всебічний огляд взаємодії гормонів щитоподібною залозою та рецепторів і впливу гормону щитоподібною залозою на тканини-мішені.)
- Zhang, J., Lazar, M., 2000. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu. Rev. Physiol.* 62, 439-466. (Детальний огляд молекулярних аспектів взаємодії гормонів та рецепторів щитоподібною залозою.)