

УДК 612.018:612.4

Б. В. Альошин, В. І. Губський

Гормоны та рівні гуморальної регуляції

В статье рассматривается вопрос о месте гормонов «классических» эндокринных желез в общей системе нейрогуморальной регуляции целостного организма, о соотношении гормонов с другими физиологически активными соединениями, об уточнении критериев, определяющих понятие «гормон». На основании обширных фактических данных обосновывается представление об уровнях организации гуморальной системы, становление и формирование которой, с одной стороны, четко прослеживается в онто- и филогенетическом аспектах, а с другой — обеспечивает последовательную, возрастающую в своей сложности и пластичности адаптацию высших животных и человека к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Начальный (простейший) уровень гуморальных регуляторных факторов формирует метаболиты — продукты неспецифической деятельности любой клетки многоклеточного организма, второй уровень — также простые по своей химической структуре соединения, являющиеся, однако, продуктами специфической секреторной деятельности клеток и оказывающие выраженные физиологические эффекты (нейроамины и регуляторные пептиды, возникающие одновременно и, как правило, совместно на начальном этапе онтогенеза). Третий уровень характеризуется возрастанием и усложнением регуляторной активности, обусловленными совместным влиянием гуморальных агентов, продуцируемых одиночными секреторными элементами вне классических эндокринных желез. К числу таких физиологически активных соединений относятся различные по своему происхождению и химической структуре вещества, оказывающие преимущественно локальные (тканевые) эффекты. Участие этих веществ в генерализованных адаптивных реакциях и включение в иерархию гуморальной регуляции «классических» эндокринных желез с их гормонами означают формирование четвертого регуляторного уровня, который обеспечивает возникновение и адекватное протекание общих (организменных) гомеостатических реакций. Наконец, объединение нейрогормонов, локально действующих агентов и гормонов периферических эндокринных желез в рамках соответствующих функциональных систем определяет пятый уровень гуморальной регуляции, свойственный высшим млекопитающим и человеку. В таких случаях обеспечение адекватной адаптации достигается взаимосвязанным функционированием центрального механизма, организованного по принципу «регуляторного континуума» и периферических афферентных и эфферентных структур.

Успіхи, досягнуті у вивченні молекулярних механізмів дії гормонів, та відкриття численних нових, раніше невідомих, біологічно активних речовин, які спричиняють ширший спектр фізіологічних ефектів, поставили на порядок денний сучасної теорії ендокринології принципи питання. Яке місце посідають гормони в системі гуморальної регуляції? Які специфічні особливості та відзнаки гормонів? Нарешті, яке співвідношення

© Б. В. АЛЬОШИН, В. І. ГУБСЬКИЙ, 1992

«класичних» клітинами агентів?

Результат початковою слід вважати чи в ході середовища, просторі, за органів чи відносно різноманітні кислоти або рівень гуморальної регуляції становитим, що вплив цих речовин належать до філогенетичних тистів та заплідненні дробіння токлітинні амінів від ординації нейроамінів амінокислот клітинах,

В до-тується в бластомері (структурні кількість регуляторний період ембріональності і спільне родкових пептидів функціонує підкреслює гуморальні

Під-акцій, як ефектів, ких реакцій хімічною тонін, л клітинам фібронека значно п докрити місцях термінух них реакцій До арахідон

«класичних» гормонів і синтезованих поодинокими секреторними клітинами різноманітного походження [4, 7, 41] фізіологічно активних агентів?

Результати філо- та онтогенетичних досліджень свідчать про те, що початковою (найпростішою) формою гуморальних регуляторних факторів слід вважати продукти дисиміляції будь-якої тканинної клітини. Виникаючи в ході метаболізму, ці речовини не тільки виводяться в навколишнє середовище, але водночас затримуються у внутрішньому (міжклітинному) просторі, за певних обставин збуджуючи або пригнічуючи функції інших органів чи систем організму. Характерними ознаками цих речовин є відносно проста структура їх молекул та можливість їхнього утворення в різноманітних клітинах. Як найпростіші приклади можна згадати вуглекислоту або сечовину. Перелічені агенти слід розглядати як перший рівень гуморальної регуляції функцій організму. Другий рівень цієї регуляції становлять фактори, які відрізняються від неспецифічних метаболітів тим, що виявляються продуктами специфічної діяльності клітин. Молекули цих речовин також прості за своєю хімічною структурою, проте спричиняють значні фізіологічні ефекти. До числа таких агентів, перш за все, належать нейроаміни (норадреналін, адреналін, серотонін, ацетилхолін), які філогенетично виявляються вже в одноклітинних організмів і навіть у протистів та рослин [11]. Онтогенетичні спостереження показують, що в незаплідненій яйцеклітині концентрація цих нейроамінів мала, проте під час дробіння зиготи, коли запліднена яйцеклітина дає початок багатоклітинному організму, їх вміст швидко збільшується. Виключення нейроамінів відповідними антагоністами або блокаторами призводить до дискординації ритму ділення бластомерів і загибелі зародку [12, 15]. Оскільки нейроаміни утворюються внаслідок декарбоксилювання ароматичних амінокислот [2], продукування нейроамінів досягає більшої інтенсивності в клітинах, в яких достатньо значна активність синтезу протеїнів.

В дорослому організмі інтенсивне продукування нейроамінів констатується в нервових, нейросекреторних та нейроендокринних клітинах. В бластомерах зародка амінокислоти витрачаються на побудову пластичних (структурних) білків, чим створюються умови для росту зародка. Деяка ж кількість амінокислот перетворюється в нейроаміни і водночас дає початок регуляторним пептидам. Це підтверджується, зокрема, появою у ранній період ембріогенезу регуляторного «протеїна-І», який вже на 14-15-у добу вагітності (вівці) активує синтез білка трофобластом зародка [2]. Одночасне і спільне виникнення на початку онтогенезу (задовго до відособлення зародкових листків та диференціювання тканин і нейронів) регуляторних пептидів і нейроамінів свідчить, з одного боку, про еволюційну та функціональну єдність нервової та ендокринної систем, а з другого — підкреслює єдиний ієрархічний рівень пептидів та нейроамінів в системі гуморальної регуляції [28].

Підвищення регуляторної активності і специфічності кінцевих реакцій, які характеризуються взаємозв'язком і взаємообумовленістю окремих ефектів, є відмінною ознакою третього рівня гуморальної регуляції. В таких реакціях діючими агентами виступають ті ж відносно прості за своєю хімічною природою речовини та «медіатори запалення» — гістамін, серотонін, лімфокіни, монокіни. Ці речовини синтезуються, як правило, клітинами мезенхімного походження, а їх активні сполуки — гепарин, фібрoneктин [52], лімфокіни, монокіни та інші, мають молекулярні маси, значно перевищуючі молекулярні маси олігопептидних гормонів нейроендокринних клітин. Ефект цих регуляторів виявляється насамперед в місцях їх утворення, тобто паракринно або навіть аутокринно, детермінуючи в своїй сукупності здійснення облігатних тканинних адаптивних реакцій. Водночас вони забезпечують і певні генералізовані ефекти.

До цього ж третього рівня гуморальної регуляції належать і похідні арахідонової кислоти, циклоксигеназний шлях перетворення якої призво-

«класических» эндокринных и целостного организма активными соединениями «гормон». На основе представления об образовании ко-биогенетическом возрастающую в тканях и человека. Начальный (прототип) метаболитов многоклеточной химической секреции физиологическое одновременно уровень активности, обусловливаемых одних желез. Которые различные по казывающие пре-веществ в ге-мо гуморальной системы знаменуют беспечивает воз-гомеостатиче-но действующих ках соответст-гуморальной ре-В таких случаях ным функциони-пу «регулятор-ных структур.

гормонів, та активних речовин, поставили типові питання. Які специфічні співвідношення

дять до утворення простагландинів (ПГ), тромбоксанів та простациклінів, а метаболізм по ліпоксигеназному шляху дає початок лейкотрієнам. Слід підкреслити, що під час онтогенезу поява ПГ та їх фізіологічні ефекти виявляються пізніше, ніж це властиво агентам другого рівня регуляції. Так, в тканинах зародка збільшення концентрації ПГ значніше досить низького базального рівня починається лише на стадії статеві диференціації, коли ПГ виступають регуляторами розвитку статевих ознак зародка (особливо чоловічої статі). До третього рівня гуморальної регуляції слід віднести і тканинні ростові фактори, зокрема, епідермальний фактор росту (ЕФР), фактор росту фібробластів (ФРФ), фактор росту тромбоцитів (ФРТ), трансформуючі фактори росту (ТФР), інсуліноподібні фактори росту (ІФР) I і II та інші.

Особливістю регуляторних ефектів різних ростових факторів є їхній співвплив на підпорядковані процеси, який забезпечується ендокринним, паракринним та аутокринним механізмами [27]. Зокрема, стимуляція росту та розвитку кісткової тканини досягається дією різних ростових факторів; такі ж ефекти простежуються з боку клітин *Lona granulosa* ооцитів [39]. Кінцева тканинна (локальна) реакція, зумовлена дією ростових факторів, водночас є наслідком їхньої взаємодії з іншими фізіологічно активними агентами, такими як «медіатори запалення»: відома об'єднана дія ФРФ з гепарином [44], показана залежність судинного ефекту тромбоцитарного фактору росту від одночасного впливу тканинних ПГ [50], встановлена індукція ростовими факторами синтезу поліамінів [26]. Ростові фактори, що модулюють диференціювання клітин *Lona granulosa* овариального фолікула, здатні викликати індукцію ЕФР, який теж впливає на диференціювання клітин.

Приблизно з середини внутрішньоутробного розвитку у зародків ссавців та людини починають вироблятися «класичні» гормони, що спричиняють дистантні регуляторні ефекти, властиві для подальшого четвертого рівня гуморальної регуляції. Останній забезпечує виникнення та адекватну реалізацію загальних (організмених) гомеостатичних реакцій. Запровадження в систему гуморальної регуляції «класичних» гормонів ні в якому разі не виключає участі в регуляторних реакціях агентів, що спричиняють локальні ефекти. Так, наприклад, СТГ проковує в печінці синтез ІФР. В свою чергу ІФР діють за механізмом зворотнього зв'язку на рівні гіпоталамусу, де вони стимулюють секрецію соматостатину, і на рівні аденіпофізу, безпосередньо інгібуючи продукцію СТГ [48, 49]. Так само продукція імунореактивного ІФР-I клітинами *Lona granulosa* підсилюється під час дії ФСГ, ЛГ, естрадіолу, а також під впливом СТГ [30]. Така сполучна дія гормонів на клітини-мішені є загальним принципом гуморальної регуляції, тим більше, що значна частина «класичних» гормонів подібно регуляторним пептидам [46] теж утворюється внаслідок процесінгу макромолекулярних попередників, які спричиняють утворення певних родин споріднених сполук.

Крім родин нонапептидних гормонів, що виробляються Гоморі-позитивними клітинами супраоптичного та паравентрикулярного ядер переднього гіпоталамусу, та родин гонадоліберинів [4] заслуговує уваги процесінг тіроліберину [35], церебрального проопіомеланокортину (ПОМК), а також протеолітична фрагментація тканинного кортикотропіну [43]. Такі «класичні» гормони, як інсулін, тироксин і трийодтиронін, стероїдні гормони надниркових залоз, паратірін та інші, теж являють собою фрагменти родоначальних макромолекул. Поміж гормонів, що виробляються поодинокими нейроендокринними клітинами, відомо п'ять представників родини холецистокініна, ідентифіковано кілька фізіологічно активних молекулярних форм гастрину [22], описані «міні», «міді» та «максі» різновиди соматостатину, які також можна розглядати як членів спільної гормональної родини. Слід звернути увагу, що остаточна перебудова прогормону, зокрема протиrolіберину, може здійснюватися не тільки безпосередньо в місці

його синтезу (лад, в бета-к-роліберину виз [40], демонстр спеціалізовани поділ встановл статину [3], ок котропоцитах нейронах гіпот

Фізіологі при аналізі Іх тіроліберину, каріонах нейр кулярного ядр акціях органі просліджується секрецію глю ендорфіну — ну реакцію на агенти не за циркулюють то мають пев цього кількіс надходять в родин, що у агента, зум кінцею кінцем слід остерігат Форми гормо макромолеку. межах якого хімічною стр ну, як це мс зводить до п ту та відбива

Таким няття «гормо нальноактивн залозами. Ос слід вважати дану сполук зв'язку з ци пептидів в с но від їхньо ж поодинок нальних ци оскільки з спільного р структури м принцип яв гормональн кулярні стр регуляції в тор» є суцї являють зн

У виш правило, зу лучними еф

статиклінів, а
трієнам. Слід
огічні ефекти
ня регуляції.
чніше досить
атевої дифе-
вих ознак за-
ної регуляції
льний фактор
тромбоцитів
фактом росту

кторів є їхній
ендокринним,
муляція росту
вих факторів;
а ооцитів [39].
вих факторів,
чно активними
на дія ФРФ з
омбоцитарного
0], встановлена
стові фактори,
оваріального
иває на дифе-

у у зародків
они, що спри-
шого четверто-
нення та адек-
еакцій. Запро-
гормонів ні в
нтів, що спри-
печінці синтез
в'язку на рівні
і на рівні аде-
Так само про-
дсилюється під
Така сполучна
моральної регу-
в подібно регу-
нгу макромоле-
певних родин

ся Гоморі-позитив-
ого ядер пере-
вує уваги про-
ину (ПОМК), а
опіну [43]. Такі
стероїдні гормо-
бою фрагменти
ються поодинокими
авників родини
них молекуляр-
різновиди сома-
ої гормональної
гормону, зокре-
ередньо в місці

його синтезу (в гіпоталамусі), але і в інших частинах організму, наприклад, в бета-клітинах панкреатичних островців. Значна кількість тироліберину виявляється в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту [40], демонструючи можливість утворення «специфічних» регуляторів неспеціалізованими тканинними структурами. Аналогічний «сктопічний» розподіл встановлено для адренотропічного фактора [43], пролактину [38], соматостатину [3], окремих молекулярних форм гастрину, які виявлені в кортикотропних і малотропних гіпофізу, а також в окситоцинергічних нейронах гіпоталамусу [22].

Фізіологічне значення існування родин гормонів чітко виявляється при аналізі їх значення в забезпеченні гомеостазу. Так, спільна продукція тироліберину, кортиколіберину та соматотропіноподібного білка в перикарионах нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра гіпоталамусу [33] забезпечує їх одночасну співучасть в реакціях організму на стресорні впливи. Найбільш демонстративно це просліджується для фрагментів ПОМК, коли секреція АКТГ, що стимулює секрецію глюкокортикоїдних стероїдів корою надниркових залоз, та бетакортикотрикопіну — анальгезуючого агента [25], являє собою безумовну адаптивну реакцію на травму. Таким чином, гормони та інші фізіологічно активні агенти не закріплені в своїй індивідуальності, стабільності, і в організмі циркулюють декілька можливих форм різної молекулярної маси [36], тобто мають певну різноманітність своїх функціональних потенцій. Внаслідок цього кількість гормонів та інших гуморальних регулюючих факторів, що надходять в кровообіг, може змінюватися, а якісна гетерогенність членів родин, що утворюються внаслідок послідовної деградації родоначального агента, зумовлює широкий спектр кінцевого фізіологічного ефекту, і, кінцево кінцем, забезпечує оптимальні адаптацію та гомеостаз. Разом з цим слід остерігатися надмірної абсолютизації принципу мінливості гормонів. Форми гормонів, що складають будь-яку родину, та мають родоначальну макромолекулу, поширюють спектр загального фізіологічного ефекту, в межах якого кожній сполучі властива специфічна дія, детермінована її хімічною структурою. Навпаки, зміна інтимної хімічної структури гормону, як це може бути при порушеннях в геномі секретуючих клітин, призводить до порушення (або відсутності) специфічного гормонального ефекту та відбиває собою патологічну, але ніяк не адаптивну реакцію.

Таким чином, викладені аргументи та докази свідчать про те, що поняття «гормон» може бути рівною мірою поширене на численні «гормональноактивні сполуки», що виробляються поза класичними ендокринними залозами. Основою для віднесення таких сполук до гормонів перш за все слід вважати наявність специфічних клітинних рецепторів, які розпізнають дану сполуку (гормон) та запускають специфічну клітинну реакцію. У зв'язку з цим безумовну ролі має пропонуване об'єднання регуляторних пептидів в спільні групи (відповідно до їхньої фізіологічної ролі), незалежно від їхнього продукування спеціалізованими ендокринними залозами або поодинокими нейроендокринними клітинами [7, 41]. Відкриття гормональних циторецепторів складало новий етап в розумінні дії гормонів, оскільки з їхнім виявленням були визначені реагуючі компоненти спільного рівня організації. В той же час в партнерстві гормону, тобто структури молекулярного рівня, з клітиною - або органом-мішенню такий принцип явно не дотримувався. Іншими словами, «мішенями» гормонів та гормональноактивних сполук слід вважати не клітини, а відповідні молекулярні структури, тобто циторецептори. Аналіз становлення гормональної регуляції в аспекті еволюції теж підтверджує, що пари «гормон—рецептор» є суцільними блоками біологічної архітектури і під час розвитку виявляють значну консервативність [46].

У вищих тварин в умовах цілісного організму ефекти гормонів, як правило, зумовлюються спільною дією кількох факторів, котрі своїми сполучними ефектами підсилюють, або навпаки, послаблюють кінцеву гормо-

нальну реакцію. Таким є, наприклад, посилення ефекту кортиколіберину на аденокортикотропну функцію аденогіпофізу під впливом одночасно діючого вазопресину. Аналогічним чином нейропептид Y (NPY), виявлений в аркуатному ядрі медіобазального гіпоталамусу, в locus caeruleus та в латеральних ядрах середнього мозку, потенціює вплив люліберину на секрецію аденогіпофізарного лютропіну, взаємодіючи з катехоламінами терміналей адренергічних нейронів [34]. Одночасно ефекти, що чинить NPY на секрецію лютропіну, залежать від рівня оваріальних гормонів. Демонструючими спільність дії кількох факторів є результати відносно регуляції секреції пролактину. Дослідження останніх років свідчать про те, що якості лактоліберину крім тіроліберину властиві вазоактивному інтестинальному пептиду та гістидин-ізолейцин-аміну-27 (ГІА-27), які утворюються із спільного попередника і сукупно викриваються в парвоцелюлярній області паравентрикулярного ядра гіпоталамусу [32]. Імунонейтралізація ВІП та ГІА-27 за допомогою специфічних антитіл блокує секрецію пролактину, що повинна була б підсилюватися під час ефірного наркозу [14]. Таким чином, ці пептиди, певно, опосередковують ефект інших агентів чи факторів, що збільшують секрецію пролактину.

Можливість модифікації гормональної реакції при сполучній дії гормонів в першу чергу залежить від різної локалізації циторецепторів: знаходження їх на плазматичній мембрані (для пептидних гормонів) або ж в цитозолі ефекторних клітин (для гормонів стероїдної природи). Для деяких ростових факторів виявлений ендцитоз гормонорецепторних комплексів, що створюються на мембрані, та їхня транслокація в ядра ефекторних клітин. Безпосередньою причиною, що обумовлює наявність гормональної реакції, є кількість доступних рецепторів, їхня окупація лігандами, співвідношення між процесами інтерналізації та рециркуляції, або новоутворення, а також можливість десенситизації рецепторів. Мобільність плазматичних рецепторів, їхня позитивна чи негативна кооперація та спроможність різних гормон рецепторних комплексів активувати аденилатциклазу також виступають можливими механізмами модуляції гормонального ефекту. Вплив на синтез інтраклітинних ПГ, зміни проникності плазматичних мембран для іонів Са та, нарешті, модифікація фізико-хімічних властивостей (текучості ліпідної фази) мембран [23] можуть бути додатковими механізмами, що підлягають модулюючим впливам. Описана можливість алостеричних ефектів на утворення гормон рецепторних комплексів [20]. За певних умов такі ефекти спричиняються неспецифічними факторами внутрішнього середовища, зокрема гідроїонним гомеостазом [5].

Регуляція, координація та інтеграція функцій цілісного організму контролюється гіпоталамусом. Передача еферентних сигналів гіпоталамусу та гіпофізу реалізується гуморально або по нервовим волокнам (симпатичним та парасимпатичним) [1]. Нейрогормони, що синтезуються в гіпоталамусі та досягають аденогіпофізу (ліберини і статини), функціонують поряд з нейроамінами та опіюїдними пептидами як нейромедіатори та нейромодулятори гіпоталамічних реакцій і забезпечують в своїй сукупності взаємодію нервових та гуморальних стимулів. Наслідком такого сполучення є поліфункціональність регуляторних нейропептидів, яка зумовлює комплексний характер спричиняємих ними ефектів. Зокрема, тіроліберин крім активізації відповідної функції аденогіпофізу стимулює емоційну поведінку та рухливу активність, змінює структуру сна та реакцію на наркотичні агенти, пригнічує статеву та харчову поведінку. Вазопресин, будучи потужним і специфічним антидеуретичним агентом, одночасно підсилює консолідацію пам'яті [31], приймає безпосередню участь в центральній регуляції температурного гомеостазу [13]. Різноманітні додаткові ефекти встановлені для соматостатину, холецистокініну, вазоактивного інтестинального пептиду та інших аналогічних агентів [8].

Нейромедіатори пептидів (в тому чих) амінокислот чайну пластичність в своїй сукупності, властивого окремих ланок ф. сигналів може зн. «класичних гормонів» функціонувати властивостями не агентів, а об'єктів функціональної системи. Ефекти, в тому числі, в торні структури, ханізмами, які ха ному і пострецепторні.

Різні сполучення послідовності вк транс'юсерів [5] нальну реакцію ханізмів системи формування цієї адекватних пот здійснюється об'єктами риферичними а передніх ієрархій ремі амінокислот моральні агенти ефективність не.

Таким чином функції нервового чи спряжених та нейропептидів цілісного організму відповідними імпульсними сек нейросекреторними гіпоталамусі. МРФ під впливом те, що генератори реції гормонів, сіток. Генератори [42], забезпечують які швидко змінюються також формує динуючий механізм рентних та здійснюється в ти з навколишнім еферентні імпульси організму відпов. Перелічені особливості центральних нервів функційняття рішення самої дії та квантування.

кортиколіберину
ливом одночасно
(НРУ), виявлений
саeruleus та в ла-
ліберину на сек-
катехоламінами
екти, що чинить
них гормонів. Де-
ти відносно регу-
ідчать про те, що
вазоактивному
ГІА-27), які утво-
ся в парвоцелю-
оталамусу [32].
них антитіл бло-
юватися під час
опосередковують
о пролактину.

получній дії гор-
горорецепторів: зна-
гормонів) або ж в
ириді). Для дея-
цепторних комп-
ція в ядра ефек-
наявність гормо-
їхня окупація
та рециркулювання,
зації рецепторів.
негативна коопе-
орних комплексів
ими механізмами
раклітинних ПГ,
та, нарешті, мо-
ої фази) мембран
ють модулюючим
утворення гормон
и спричинюються
крема гідроіонним

істного організму
алів гіпоталамусу
окнам (симпатич-
синтезуються в
и і статини),
гидами як нейро-
і забезпечують в
імпульсів. Наслідком
їх нейропептидів,
и ефектів. Зокре-
ногіпофізу стиму-
структуру сна та
арчову поведінку.
етичним агентом,
має безпосередню
гомеостазу [13].
статину, холеци-
ших аналогічних

Нейромедіаторні (нейромодуляторні) властивості нейроамінів, нейропептидів (в тому числі опіоїдних пептидів) і навіть окремих («збуджуючих») амінокислот [17, 18] надають виключну складність і водночас надзвичайну пластичність гіпоталамічним регулюючим реакціям, які утворюють в своїй сукупності функціональні сітки п'ятого рівня гуморальної регуляції, властивого вищим ссавцям та людині. Якщо додати, що діяльність окремих ланок функціональних сіток і передача відповідних гуморальних сигналів може значно змінюватися (модулюватися) додатковими впливами «класичних гормонів», то стає очевидним, що якісні відмінності і особливості функціонування нервової та ендокринної систем визначаються не властивостями нейрогормонів як своєрідних та специфічних гуморальних агентів, а об'єднанням гуморальних агентів попередніх рівнів в функціональні сітки, що набувають при цьому нового фізіологічного значення. Ефекти, що спричиняють окремі гуморальні трансміттери на ефекторні структури, реалізуються тими ж спільними молекулярними механізмами, які характерні для дії різних гуморальних агентів на рецепторному і пострецепторному рівнях.

Різне сполучення ланок функціональних сіток та, відповідно, різна послідовність включення нейромедіаторів, нейромодуляторів і, нарешті, трансд'юсерів [51], трансформуючих нервові сигнали в безпосередню гормональну реакцію, утворюють в межах центральних регуляторних механізмів систему «регуляторного континууму» [9]. Це становить основу формування центральних елементів функціональних систем [6], найбільш адекватних потребам організму. Формування функціональних систем здійснюється об'єднанням центрального «регуляторного континууму» з периферичними аферентними та еферентними гуморальними реакціями попередніх ієрархічних рівнів гуморальної регуляції [45]. Зокрема, навіть окремі амінокислоти (гліцин, глутамінова та аспарагінова кислоти), тобто гуморальні агенти другого (початкового) рівня, збільшують і потенціюють ефективність нервової регуляції [18].

Таким чином, вся складність і виключна адаптаційна мобільність функцій нервової системи визначається мозаїкою послідовного, паралельного чи спряженого звільнення всієї гами нейромедіаторів (нейроамінів та нейропептидів), які запускають інтегровану гомеостатичну реакцію цілісного організму, в якій метаболічні зрушення узгоджуються з відповідними поведінковими та локомоторними ефектами. Реалізація імпульсної секреції гіпоталамічних нейрогормонів також забезпечується нейросекреторними клітинами, локалізованими в медіобазальному гіпоталамусі. Можливість змін імпульсної секреції, зокрема виділення ЛГ-РФ під впливом нейроамінів та опіоїдних пептидів [10, 47], свідчить про те, що генератор еферентних імпульсів, що призводить до квантованої секреції гормонів, також належать до системи гуморальних функціональних сіток. Генератор імпульсної секреції, який локалізується в гіпоталамусі [42], забезпечує не тільки адекватне чергування складних процесів та тих, які швидко змінюються в закономірно впорядкованій послідовності, але також формує в ньому особливий запам'ятовуючий, контролюючий і координуючий механізм, в якому фіксуються сліди раніш відбувавшихся еферентних та аферентних сигналів. В тих самих центральних механізмах здійснюється аналіз (оцінка та відбір) сигналів, що продовжують надходити з навколишнього та внутрішнього середовищ, та їхнє переключення на еферентні імпульси, що направляються до регульованих функцій організму відповідно ситуації, яка створюється в організмі в даний момент. Перелічені особливості функціонування гіпоталамусу та сполучених з ним центральних структур відповідають властивостям центральних компонентів функціональних систем, які забезпечують аферентний синтез, прийняття рішення, акцепцію результату дії, еферентний синтез, формування самої дії та оцінку досягнутого результату [6]. Безперечно, що системне квантування, яке лежить в основі поведінкових реакцій тварин та людини

Отже, специфічність вищого (нервового) етапу регуляції полягає не в появі нових специфічних регуляторів, а в об'єднанні гуморальних агентів нижчих рівнів в систему функціональних сіток, що набувають нової якості інструменту регуляції. В цьому плані неспецифічна дія продуктів метаболізму та первинних гуморальних регуляторів, виникнення в результаті еволюції спеціалізованих сприймаючих структур (циторецепторів), утворення родин гормонів і, нарешті, формування функціональних систем становлять закономірні послідовні етапи розвитку гуморальної реакції. Іншими словами, саме спосіб організації гуморального регулюючого механізму певного рівня та особливості регульованих ефектів слід вважати визначаючими характеристиками гуморального агента. В зв'язку з цим фізіологічне значення гуморальних факторів та їхня належність до того чи іншого класу слід оцінювати залежно від їхнього місця в ієрархії регулюючих механізмів, способу організації гуморальної регуляції певного рівня (певного «регуляторного континууму») та особливостей регульованих реакцій (кінцевих ефектів).

Таким чином, парадигма сучасних знань про механізми і способи здійснення гуморальних реакцій демонструє очевидну безпідставність формальної точки зору, що пов'язує поняття «гормон» лише з діяльністю спеціалізованих залоз внутрішньої секреції. Оптимізація регуляції досягається не стільки появою нового класу гуморальних регуляторів, скільки об'єднанням їх в системи, що виявляються на різних системних рівнях організму. З цих обставин випливає, що механізми гомеостазу та адаптації організму фактично визначаються тією ж генетичною детермінацією, що і спільний та одночасний розвиток у дорослому організмі нервових, гуморальних та гормональних агентів, які виникають при відповідній генетичній експресії.

HORMONES AND LEVELS OF HUMORAL REGULATION

specialized products physiological processes in a different place. They are characterized by the regulatory activity of secretory elements and different substances and active substances. They divide hormones into hierarchical structures that provides realization of the joining up of the structures of regulation which is attained by interperipheral afferent

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 106

ування гу-
сітки.
олягає не в
них агентів
ають нової
продуктів
я в резуль-
пторів), ут-
них систем
ної реакції.
уючого ме-
від вважати
изку з цим
сть до того
архії регу-
ції певного
егульованих

канізмів, та-
під час ево-
получну та
омеостазу і
ід нагадати,
алення), ре-
гумом» (тоб-
к «місцевий
му розвитку
чинного) го-
бою один з
альної регу-
ії системних
емозв'язку з

и і способи
авність фор-
діяльністю
уляції дося-
орів, скільки
х рівнях ор-
та адаптації
нацією, що і
вових, гумо-
відній гене-

glands, on their
at determine the
e levels of the
and ontogenesis
on to changes of
ata. The metabo-
rganism form the
level of humoral
e substances are

specialized products of the secretory activity of cells and exert potent influence on the physiological processes. Neuroamines and regulatory peptides are applied to these agents, in the first place. They arise simultaneously and jointly at the first stage of ontogenesis. The distinctive characters of the third level of the humoral regulation are increased and complication of the regulatory activity conditioned by cooperative influences of humoral agents produced by single secretory elements situated outside the classical endocrine glands. The chemically and originally different substances causing predominantly local effects are attributed to these physiologically active substances. Their participation in general adaptive reactions as well as inclusion of classical hormones into hierarchy of humoral regulation signify the formation of the forth regulatory level that provides realization of general homeostatic reactions peculiar to the whole organism. Finally, the joining up of mediators, locally acting agents and hormones of peripheral endocrine glands in the structures of the corresponding functional system determines the fifth level of humoral regulation which is peculiar to high mammals and men. In such cases the adequate adaptation is attained by interrelated functioning of the central mechanism organized as «regulatory» and peripheral afferent and efferent structures.

Research Institute of Medical Radiology,
Ministry of Health Protection of Ukraine, Kharkov

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. — М., 1971. — 440 с.
2. Алешин Б. В. Система АРИД (система ПОДПА) // Акт. вопросы соврем. эндокринологии. Нейробиологические аспекты. — М., 1981. — С. 6-24.
3. Алешин Б. В. Проблема нейроэндокринных клеток и гипотезы «диффузной эндокринной системы» // Успехи соврем. биологии. — 1984. — 98, N1 (4). — С. 116-133.
4. Алешин Б. В. Понятие о гормонах и их критериях в современной эндокринологии // Успехи физиол. наук. — 1987. — 18, N4. — С. 19-36.
5. Алешин Б. В., Губский В. И. Гипоталамус и щитовидная железа. — М., 1983. — 184 с.
6. Анохин П. К. Очерки физиологии функциональных систем. — М., 1975. — 448 с.
7. Ашмарин И. П. Регуляторные пептиды, происхождение и иерархия // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1982. — 18, N1. — С. 3-10.
8. Ашмарин И. П., Каменская М. А. Нейропептиды в синаптической передаче // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. — 1988. — 34. — 184 с.
9. Ашмарин И. П., Обухова М. Ф. Регуляторные пептиды, функциональнонепрерывная совокупность // Биохимия. — 1986. — 51, N4. — С. 531-544.
10. Бабичев В. Н. Нейроэндокринное действие тиролебрин, люлиберин, бета-эндорфина, метонин-энкефалина // Успехи физиол. наук. — 1985. — 16, N3. — С. 52-72.
11. Бак З. Химическая передача нервного импульса. — М.: Медицина, 1977. — 116 с.
12. Буданцев А. Ю. Моноаминергические системы мозга. — М.: Наука, 1976. — 192 с.
13. Ерошенко Т. М., Лукьянова Л. Л. Физиологические свойства регуляторных пептидов // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. — 1989. — 51. — С. 1-168.
14. Кассиль Г. Н. Внутренняя среда организма. — М.: Медицина, 1983. — 327 с.
15. Леонов Б. В. Половые гормоны и гормоноподобные соединения в раннем эмбриогенезе. — М.: Медицина, 1979. — 160 с.
16. Медунин Н. В., Литвинов В. И., Мороз А. М. Медиаторы клеточного иммунитета и межклеточного взаимодействия. — М.: Медицина, 1980. — 256 с.
17. Прихожан А. В. Нейроанатомия и нейрохимия возбуждающей аминокислотной передачи // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. — 1989. — 36. — С. 6-31.
18. Раевский К. С. Возбуждающие аминокислоты, патология ЦНС пути ее фармакологической коррекции // Там же. — С. 148-176.
19. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Наука, 1960. — 254 с.
20. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ. — М., 1987. — 400 с.
21. Судakov К. В. Общая теория функциональных систем // АМН СССР. — М., 1984. — 224 с.
22. Уголев А. М. Энтеринная (кишечная) гормональная система. — Л.: Наука, 1978. — 314 с.
23. Baxter R. C. The somatomedins: insulin-like growth factors / Eds. Sobotka H., Stewart C.P. — «Advances in Clinical Chemistry». — New York: Acad. Press, 1986. — 25. — P. 49-68.
24. Canalis E., McCarthy T. L., Centrella M. A bone-derived growth factor isolated from rat calvariae is 2-macroglobulin // Endocrinology. — 1987. — 121, N3. — P. 1198-1205.
25. Carmody J., Cooper K. Swim stress reduces chronic pain in mice through an opioid mechanism // Neurosci. Lett. — 1987. — 74, N3. — P. 358-363.
26. Carpenter G., Cohen S. Isolation of an evolutionary conserved epidermal growth factor receptor cDNA from human A41 carcinoma cells // Trends in Biochem. Sci. — 1984. — 9, N2. — P. 169-176.
27. D'Ercole A. J., Stiles A. D., Underwood L. E. Tissue concentrations of somatomedin C: Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine and autocrine mechanisms of action // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — 81, N3. — P. 935-942.

28. *Fahrenkrug J., Haglund U., Jodal M. et al.* Nervous release of vasoactive intestinal polypeptide in the gastrointestinal tract of cat. Possible physiological implications // *J. Physiol.* — 1978. — 284, N2. — P. 291-305.
29. *Godkin J. D., Bazer F. W., Roberts R. M.* Ovine trophoblast protein I, an early secreted blastocyst protein binds specifically to uterine endometrium and affects protein synthesis // *Endocrinology.* — 1984. — 11, N1. — P. 120-130.
30. *Hsu C. J., Hammond J. M.* Gonadotropins and estradiol stimulate immunoreactive insulin-like growth factor I production by porcine granulosa cells in vitro // *Ibid.* — 1987. — 120, N1. — P. 198-208.
31. *Kovacs G. L., Bohus B., Versteeg D. H. G. et al.* Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after microinjection into limbic-midbrain structures // *Brain Res.* — 1979. — 175, N1. — P. 203-210.
32. *Lechan R. M., Jackson I. M. D.* Immunohistochemical localization of thyrotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus and pituitary // *Endocrinology.* — 1982. — 111, N1. — P. 55-65.
33. *Lechan R. M., Molitch M. E., Jackson I. M. D.* Distribution of immunoreactive human growth hormone-like material and thyrotropin-releasing hormone in the rat central nervous system: evidence for their coexistence in the same neurons // *Ibid.* — 1983. — 112, N2. — P. 877-884.
34. *Lechan R. M., Wu P., Jackson I. M. D.* Immunolocalization of the thyrotropin-releasing hormone prohormone in the rat central nervous system // *Ibid.* — 1986. — 119, N3. — P. 1210-1216.
35. *Lechan R. M., Wu P., Jackson I. M. D.* Autotropic lateral sclerosis: thyrotropin-releasing hormone and histidyl proline diketopiperazine in the spinal cord and cerebrospinal fluid // *Ibid.* — 1987. — 121, N4. — P. 1879-1887.
36. *Lewis U. J., Dunn J. T., Bonewald L. F. et al.* A naturally occurring structural variant of human growth hormone // *J. Biol. Chem.* — 1978. — 253, N8. — P. 2679-2687.
37. *McIntosh R. P., McIntosh J. E. A.* Radioimmunological measurement of total LH in sheep pituitary cells // *J. Endocrinol.* — 1982. — 98, N5. — P. 411-419.
38. *Meuris S., Verloes A., Robyn C.* Immunocytochemical localization of prolactin-like immunoreactivity in rat pancreatic islets // *Endocrinology.* — 1983. — 112, N5. — P. 2221-2223.
39. *Mondschein J. S., Hammond J. M.* Growth factors regulate immunoreactive insulin-like growth factor I production by cultured porcine granulosa cells // *Ibid.* — 1988. 123, N1. — P. 463-468.
40. *Morley J. E.* Neuroendocrine control of thyrotropin secretion // *Endocrine Rev.* — 1981. — 2, N2. — P. 396-436.
41. *Palkovits M.* Neurotransmitter and neurohormone distribution in the central nervous system // *Folia endocrinol. Japan.* — 1982. — 58, N1. — P. 272-279.
42. *Plant T. M.* A striking sex difference in the gonadotropin response to gonadectomy during infantile development in the rhesus monkey (*macaca mulata*) // *Endocrine Rev.* — 1986. — 7, N1. — P. 75-83.
43. *Saito E., Iwasa S., Odell W. D.* Widespread presence of large molecular weight adrenocorticotropin-like substances in normal rat extrapituitary tissues // *Endocrinology.* — 1983. — 113, N3. — P. 1010-1019.
44. *Shing Y., Folkman J., Sullivan R. et al.* Heparin affinity: purification of a tumor-derived endothelial cell growth factor // *Science.* — 1984. — 233. — P. 1296-1299.
45. *Smith S. S.* Estrogen administration increase neuronal response to excitatory amino acids as a long-term effect // *Brain Res.* — 1989. — 503, N2. — P. 354-357.
46. *Stewart J. M., Channabasavaiah K.* Evolutionary aspects of some neuropeptides // *Fed. Proc.* — 1979. — 38, N9. — P. 2302-2308.
47. *Sylvester P. W., Van Vugt D. A., Aylsworth C. A. et al.* Effects of morphine and naloxone on inhibition by ovarian hormones of pulsative release of LH in ovariectomized rats // *Neuroendocrinology.* — 1982. — 34, N1. — P. 269-273.
48. *Tannenbaum G. S., Guyda H. J., Posner B. I.* Dynamic time-course studies of the spontaneously diabetic BB Wistar rat. Insulin-, glucagon-, and somatostatin reactive cells in the pancreas // *Science.* — 1980. — 220. — P. 77-84.
49. *Underwood L. E., Van Wyk J. J., D'Ercole A. J. et al.* Insulin and insulin-like growth factors/somatomedins in fetal and neonatal development // *Exc. Med. Int. Congr., Ser.* — 1984. — 652, N1. — P. 90-97.
50. *Wickremasinghe R. G.* The role of prostaglandins in the regulation of cell proliferation // *Prostagland., Leukotriens and Essens. Fatty acids.* — 1988. — 31, N3. — P. 171-179.
51. *Wurtman R. J.* Brain monoamines and endocrine function // *Neurosci. Res. Progr. Bull.* — 1971. — 9, N1. — P. 177-297.
52. *Yamada K. M., Olden K.* Fibronectins — adhesive glycoproteins of cell surface and blood // *Nature.* — 1975. — P. 179-184.

Харків. наук.-дослід. ін-т мед. радіології
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 10.03.92

Рецензії

Учебник по биологии для студентов

Костюк П. Г., Гр
Шуба М. Ф. Биол
Вищ.шк., 1988. - 504 с

Биофизика являє
біологію, фізич
правомочність по
ських функцій и
сторон. Однак, б
екта», от главної
сать імєнно биол

История уче
шей иллюстрації
математического
под редакцией Б.
основой для под
большой популяр
всьє знаний по б
значительно ниж
на (1981, 1988) с
иною підхода —
ючого чреєзмерн
ник А.Б.Рубина і
большей мере, не
жели на студенч

Рецензирова
біологічного в
цєссов и явлєні
исследований. М
ствии с наиболее

В первой гл
ской термодинам
сть применения
вають необхідні
рамках нерівно
нарного состоян
посвящена жєло
в структурной
Значительная ч
молекулярной б
ментного катал
тивных реакций
точных процесс
точных элемент
молекулярной с
ществє через био