

Порушення синтезу гамма-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі дисфункції гіпоталамуса в дітей та підлітків і принципи корекції нейромедіаторних порушень



В.М. Пилипенко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

В огляді наведено дані про причини порушення синтезу основного нейромедіатора центральної нервової системи (ЦНС), що бере участь в регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи, — гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). У статті висвітлено причинно-наслідкові зв'язки зниження синтезу ГАМК та виникнення психосоматичних захворювань, зокрема нейроендокринної патології, а також патогенез гормональних порушень при гіпоталамічній дисфункції на тлі дефіциту ГАМК. Враховуючи патогенетичні механізми зниження синтезу ГАМК та негативні наслідки дії порушеного синтезу нейротрансмітерів ЦНС на нейроендокринну систему, у статті наведено методи терапевтичної корекції нейромедіаторних порушень при дисфункції гіпоталамуса та профілактика патології.

Ключові слова: нейромедіатори центральної нервової системи, гамма-аміномасляна кислота, дисфункція гіпоталамуса, терапевтична корекція нейромедіаторних порушень.

Сьогодні сформувалася така соціально-психологічна ситуація, яка на тлі спадкових чинників ризику розвитку хвороб та екопатогенів зумовлює високий рівень психоемоційного напруження, особливо в дітей та підлітків, що й визначає стан хронічного стресу в організмі з розвитком так званих психосоматичних захворювань [2, 5–7, 10, 12, 25, 28, 33]. Психосоматичним вважають захворювання за умови наявності чіткого зв'язку «схильність—особистість—ситуація», що стає поштовхом до вияву психосоматичної хвороби, яка потім розвивається відповідно до специфічності патогенезу. До таких хвороб належать: хронічний головний біль (цефалгія напруги); синдром хронічної втоми; захворювання серцево-судинної системи (аритмії,

гіпертонічна хвороба, міокардіодистрофія, ішемічна хвороба серця); захворювання ендокринної системи (цукровий діабет, ожиріння, порушення функції репродуктивної системи, синдром гіперпролактинемії, гіперандрогенія, порушення терморегуляції, дифузний нетоксичний зоб, аутоімунний тиреоїдит — тобто окремі симптоми різних клінічних варіантів гіпоталамічної дисфункції); онкологічні процеси (переважно пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) і молочних залоз); бронхіальна астма; захворювання шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки, неспецифічний виразковий коліт, дискінезії, синдром подразненого кишечника); порушення імунної системи (вторин-

Стаття надійшла до редакції 8 червня 2017 р.

Пилипенко Вікторія Миколаївна, к. мед. н., доц. кафедри ендокринології
02112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
Тел. (044) 254-12-83. E-mail: vikann2012@ukr.net

Таблиця 1
Стресори в етіопатогенезі ДГ

Фізіологічні	Середовище (екопатогени)	Психоемоційні (соціальні, побутові чи психологічні)
Різні, особливо інфекційні, хвороби	Тривалий вплив холоду або тепла	Сильні емоції: образа, злість, розчарування, страх, тривога, неспокій, ревності, заздрість, переляк тощо
Фізичні перевантаження	Хімічні та інші забруднювачі	
Травми	«Ендокринні руйнівники»	
Хірургічні операції, наркоз, крововтрати	Тривала дія радіонуклідів («малі» дози, зокрема Cs-137 і Sr-90)	
Гіпоксія	Тривалий вплив електромагнітного поля, шуму, вібрації	
Ін'єкції чужорідного білка	Йододефіцит	
	Надлишкове або недостатнє освітлення	

ний імунodefіцит, аутоімунна агресія, стрес-генетично детерміноване пригнічення Т-клітинного імунітету); тромбози [6, 7, 10].

Відомо, що психосоматичне захворювання має спадковий фактор розвитку, який в умовах дії стресора (фізіологічного, екологічного або психоемоційного (табл. 1)) на тлі індивідуального типу реагування на нього призводить до порушення адаптаційних механізмів організму й до дистресу з порушенням гомеостазу та з дисонансом нейромедіаторів у відповідь. Індивідуальний тип реагування на стресори насамперед зумовлений станом нейромедіаторів та інших мозкових структур, що безпосередньо або опосередковано впливають на функціонування гіпоталамуса з розвитком «гіпоталамічного стресу» і в подальшому гіпоталамічної дисфункції, оскільки гіпоталамус є найважливішим координатором сигналів і взаємозв'язку між нервовою системою та ендокринною [2, 10].

Гіпоталамус відіграє роль своєрідного комутатора з багатьма гормонами, нейромедіаторами й нутрієнтами, греліном, нейропептидом-У (НПУ), β-ендорфіном. Сприймаючи нервові імпульси від органів чуття, він трансформує їх у гормональну відповідь через нейротрансмітери — дофамін (ДА) і серотонін за активної участі гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і таким чином регулює енергетичний обмін і гомеостаз [20, 25, 32–34].

Отже, дисфункція гіпоталамуса (ДГ) — це нейроендокринна патологія, яку неврологи ще в 1972 р. позначали терміном «вегето-судинна дистонія» [5, 6]. В основі патогенезу вегетативної дисфункції, чи вегето-судинної дистонії, лежить порушення інтегративної діяльності надсегментарних вегетативних структур (лімбіко-ретикулярного комплексу) з дезінтеграцією вегетативних, емоційних, сенсорно-моторних, ендокринно-вісцеральних співвідношень та порушенням циклу «сон—активність» і, як наслідок, порушенням циркадного ритму гормонів і системи зворотного зв'язку гормональної регуляції. Оскільки клінічно ДГ виявляється неспецифічними симптомами судинної дистонії, тому «нейроциркуляторна дистонія» чи «вегето-судинна дистонія» — це основні ознаки гіпоталамічної дисфункції, а не окремі захворювання [2, 5, 9, 10, 20, 27,

31]. За даними епідеміологічних досліджень, близько 80 % населення страждає від різних вегетативних розладів, які клінічно виявляються симптомами вегетативної дисфункції і мають генералізований, переважно системний характер.

Порушення рівноваги між переднім і заднім відділами гіпоталамуса з активацією симпато-адреналової системи (САС) і пригніченням ДА та ГАМК, з порушенням центрів парасимпатичної і симпатичної нервової системи, що регулюють роботу серця, тонус судин, температуру тіла, психоемоційний стан, когнітивний і емоційний контроль апетиту тощо, саме і призводить до ДГ.

Таким чином, ДГ як симптомокомплекс ендокринних, вегетативних і метаболічних порушень, пов'язаних із розладом функції гіпоталамуса, — правомірно визнаний діагноз (код МКХ10: E23.3), як і різні її клінічні форми [2, 5, 9, 10, 27, 31]. ДГ супроводжується порушенням функції майже всіх ендокринних залоз, змінами рецепторної чутливості тканин до гормонів, порушеннями ліпідного, вуглеводного та білкового обміну і, прогресуючи, призводить до гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, погіршення статевого здоров'я та проблем репродукції, що своєю чергою впливає на якість життя, працездатність і соціальну адаптованість людини. Отже, своєчасне виявлення, раціональне лікування та запобігання ускладненням ДГ — не лише важлива медична, а й соціальна проблема.

Розробками в нейроендокринології доведено приналежність нейромедіаторів до нейроендокринної інтегративної дії нейронів, які регулюють секрецію тропних гормонів гіпофіза [2, 3, 5, 6, 8–10, 12, 17, 20, 22, 24, 28, 31, 33]. До цих нейромедіаторів належать норадреналін, адреналін, ДА, серотонін, ГАМК, гістамін, ацетилхолін, соматостатин, тироліберин (ТРГ), кортиколиберин (КРГ), соматоліберин (СТ-РГ) тощо. Новий клас сполук цих нейромедіаторів регулює ендокринні функції і взаємозв'язок між гіпоталамусом, гіпофізом та периферичними ендокринними залозами.

Мозок людини — це жива система, робота якої іноді порушується через перевтому, хвороби, вікові процеси і особливо стрес. Хронічний стрес

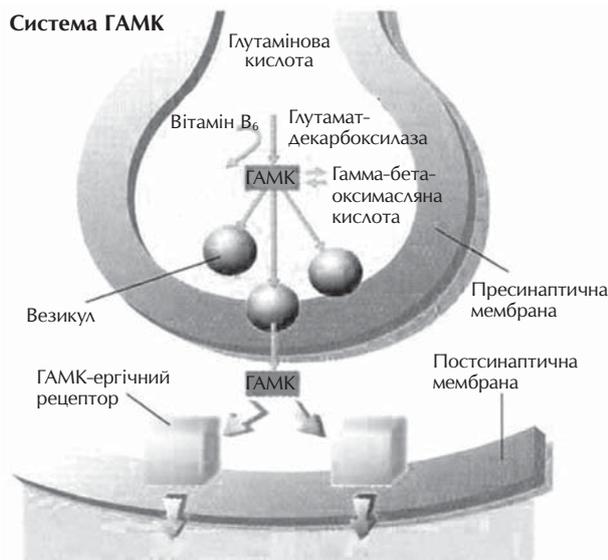


Рис. 1. Дія ГАМК на передачу нервового імпульсу та взаємодія з гіпоталамічними нейронами

можна визначити як гіпоталамічний стрес, тому що гіпоталамус — це своєрідний вартувий центральної нервової системи (ЦНС) і гомеостазу, який запускає роботу стрес-системи з гіпоталамічною дисфункцією у відповідь на дію стресора, що призводить до гормонального дисбалансу з порушенням енергетичного, ліпідного, вуглеводного обміну, функціонування статевої системи та нейросудинних порушень в організмі.

Безпосередню причину ДГ з'ясувати зазвичай не вдається [2, 9, 10, 31]. Пусковий механізм розвитку патології — спадковий чинник, який під дією екзогенних факторів призводить до гіпоталамічного стресу, що й стає основною причиною виникнення гіпоталамічної дисфункції.

До спадкових чинників ризику розвитку ДГ належать насамперед ті, що мають автосомно-домінантний тип успадкування, а саме: гіпертонічна хвороба, ожиріння, ЦД 2 типу, аутоімунні ендокринні синдроми і хвороби. Екзогенні чинники ризику виникнення ДГ — це хронічний стрес або ендогенні депресії, до яких належать, зокрема, патологічний перебіг вагітності (фетоплацентарна недостатність, токсикози чи гестози I та II половини вагітності), ускладнений перебіг вагітності (гострі та загострення хронічних хвороб під час вагітності, отруєння, інтоксикації тощо, патологічні чи ускладнені пологи (передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, кесарів розтин, обвиття пуповиною тощо), родові травми (асфіксія, кефалогематоми), нейроінфекції, хронічний тонзиліт, неендокринні аутоімунні захворювання, черепно-мозкові травми, рецидивні тяжкі бронхіти (хронічне обструктивне захворювання легень), «ендокринні руйнівники» чи хімічні забруднювачі та психоемоційне напруження.

Чинники, що призводять до дистресу, поділяють на три групи, серед яких дія іонізаційного випромінювання, йододефіцит та різні «ендокринні руйнівники» й хімічні забруднювачі належать до стресорів навколишнього середовища — екопатогенів [1–4, 6, 8–11, 13, 16, 25, 31, 32] (див. табл. 1).

Отже, хронічний стрес — основна й найважливіша причина виникнення ДГ. Після тривалого стресу відбувається виснаження саме ГАМК унаслідок активації ГАМК-трансамінази, що призводить до надмірного збудження та психоемоційного неспокою з порушенням балансу системи «збудження—гальмування» [25]. Оскільки основна фізіологічна роль ГАМК — це забезпечення стабільної рівноваги між збуджувальними і гальмівними системами, нормалізація сну та забезпечення мозку енергією і його стійкість до гіпоксії, а також інших шкідливих впливів, зокрема до стресу, то при зниженні рівня ГАМК ця рівновага порушується, що призводить до дисонансу нейротрансмісії, порушення балансу нейроендокринної регуляції і, як наслідок, до гіпоталамічної дисфункції. Обмежувати активність стрес-системи й надмірну збудливу реакцію на центральному й периферичному рівні регуляції здатні стрес-лімітаційні системи, до яких першочергово відносять ГАМК-ергічну систему [20, 25, 33].

При черепно-мозковій травмі спрацьовує гідродинамічний вплив спинномозкової рідини, яка пошкоджує ядра гіпоталамуса, що виступають у дно третього шлуночка; це теж призводить до зниження синтезу ГАМК в ЦНС [2, 6, 10, 20, 25, 31, 33].

Серед інфекційних чинників перше місце посідає вірус грипу та нейротропні аденовіруси, які, маючи низьку молекулярну масу й дуже малі розміри, легко уражують гіпоталамічні нейрони і блокують синтез ГАМК, сприяючи розвитку ДГ [2, 20, 25, 31, 33].

На розвиток ДГ також впливають токсичні агенти, серед яких ключову роль відіграють наркотики й алкоголь, які безпосередньо впливають на функцію аркоподібних ядер, особливо на два дискретних пули нейронів першого порядку, які продукують НПУ й агутіподібний білок (АПБ), проопіомеланокортин (ПОМК) і кокаїн-амфетамін-регульований транскрипт (КАРТ) та знижують синтез ГАМК. Саме ця група клітин у першу чергу отримує і трансформує інформацію про стан енергетичного балансу організму з контролем маси тіла та викликає порушення ЦНС з вегетативними виявами і з порушенням когнітивних і емоційних реакцій, що призводить до трагічних наслідків [2, 6, 9–11, 20, 25, 31, 33].

Оскільки гіпоталамус — це складний регуляторний комплекс, який координує гомеостаз і взаємодію між гормонами та клітинами-мішенями у звичайних умовах, саме він відіграє провідну роль в активації і координації всіх змін в організмі

у відповідь на стрес і забезпечує адаптивну реакцію на стресори. Тривала дія стресора призводить до порушення адаптаційних механізмів організму й до розвитку дистресу та, як наслідок, до маніфестації різних захворювань — так званих психосоматичних хвороб [20, 33].

Індивідуальний тип реагування на стресори насамперед зумовлений станом нейромедіаторів ЦНС та інших мозкових структур, що безпосередньо або опосередковано впливають на функціонування гіпоталамуса з розвитком гіпоталамічного стресу і в подальшому гіпоталамічної дисфункції [5, 10, 31].

Необхідно звернути увагу ще й на такий чинник розвитку ДГ, як дія так званих ендокринних руйнівників (endocrine disruptors), які переважно призводять до зниження синтезу ГАМК в ЦНС [1, 10, 11, 16]. До них належать пластифікатори, поліхлоровані біфеніли, діоксин, пентахлорфенол тощо; штучні барвники, зокрема тартазан (E102), хінолон (E104), сансет (E110), понсо 4-Р (E124); пестициди; фунгіциди (вінказолін, просимідон, іпродіон); рослинні естрогени (пиво, соя); фармпрепарати (діетилстильбестрол, глюкокортикоїди); продукти і напої, що містять аспартам, кофеїн, кокаїн, амфетамін або надмірну кількість кофеїну. Ендокринні руйнівники зумовлюють переважно зниження або блокування синтезу ГАМК, що призводить до гіпоталамічного дисбалансу й маніфестації ДГ.

Імовірність виникнення ДГ значно зростає, якщо наявні три і більше чинників ризику одночасно.

Найважливіші періоди життя, коли взаємозв'язок між нервовою і ендокринною системою виявляється найбільше, — це народження, пубертат, вагітність і клімактеричний період. Вважають, що ДГ — це захворювання переважно підліткового (14–16 років) і репродуктивного віку. У пубертатний період його відмічають переважно в дівчат, а в молодий репродуктивний період — у чоловіків і жінок в однаковому співвідношенні. Однак останніми роками побільшало випадків ДГ і в допубертаті [2, 9, 10, 31, 33].

Етіологічні чинники ДГ зумовлюють порушення рецепторної чутливості до інсуліну й лептину та зниження основних нейромедіаторів ЦНС, перш за все ДА і ГАМК, які безпосередньо через D1, D2-рецептори та два дискретних пули нейронів аркоподібних ядер, що продукують НПУ й АПБ, та проопіомеланокортин (ПОМК) і КАРТ впливають на синтез гіпоталамічних і гіпофізарних гормонів з подальшим порушенням функціонування периферичної ендокринної системи.

Гіпоталамус регулює періодичність фізіологічних процесів і реакцій, має центри сну і активності, голоду і насиченості, терморегуляції, формує захисні реакції (гнів, страх) та синтезує релізінг-гормони (ліберини і статини), які регулюють

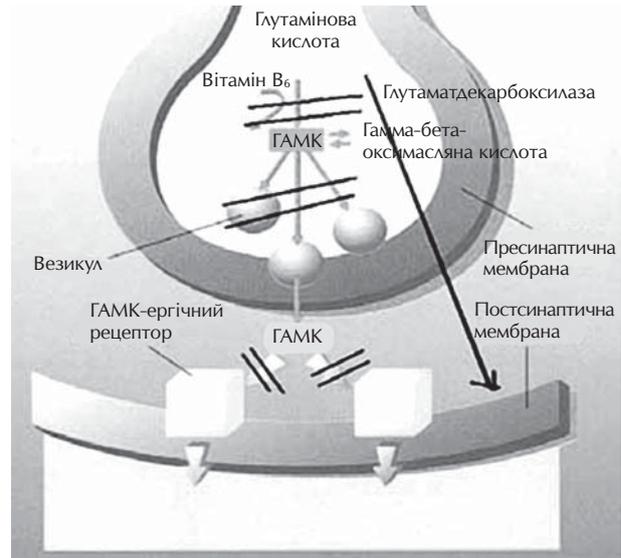


Рис. 2. Порушення синтезу і впливу ГАМК на передачу нервового імпульсу та взаємодії з гіпоталамічними нейронами під дією стресора на тлі дефіциту вітаміну В₆

функцію гіпофіза та периферичних ендокринних залоз. У разі ДГ відбувається збій у функціонуванні тієї чи тієї системи, що виявляється вегетативним пароксизмом (кризом) з порушенням центрів парасимпатичної і симпатичної нервової системи. Отже, при ДГ порушується фізіологічний «зворотний зв'язок» між центральними і периферичними ендокринними залозами; як наслідок, концентрація периферичних гормонів, особливо гормонів надниркових залоз (ННЗ), не відповідає ступеню активації тропних гормонів гіпофіза [5, 20, 31, 33].

Систематичний гіпоталамічний стрес запускає в організмі ланцюг порушень — від незначних косметичних змін (наприклад, поява сивини у молоді) до формування тяжких і небезпечних хвороб, таких як онкологічні захворювання. Це пов'язано зі специфічним білком Р-53, своєрідним «вартовим» структурою ДНК клітини, який здатен пригнічувати ріст пухлин. Встановлено, що при хронічному стресі рівень протеїну Р-53, а також кіспептину-54 (метастину) значно знижується, що стає причиною порушень у геномі й розвитку онкопроцесу. Крім того, через β-арестин і G-білки при хронічному стресі адреналін вживлюється в клітину і теж порушує структуру ДНК. Унаслідок тривалого зниження ГАМК на тлі хронічного стресу на розвиток онкологічних процесів впливає і зниження мелатоніну, оскільки мелатонін сприяє зв'язуванню екзогенних канцерогенів і запобігає канцерогенезу [3, 4, 11, 25, 33]. За недостатності мелатоніну розвивається тривожний стан і негативні емоції, порушується циркадний ритм гормонів, знижується активність Т-лімфоцитів і фагоцитів. Крім того, на тлі недостатності синтезу ГАМК і зниження мелатоніну прогресує канцерогенез та паралельно підвищу-

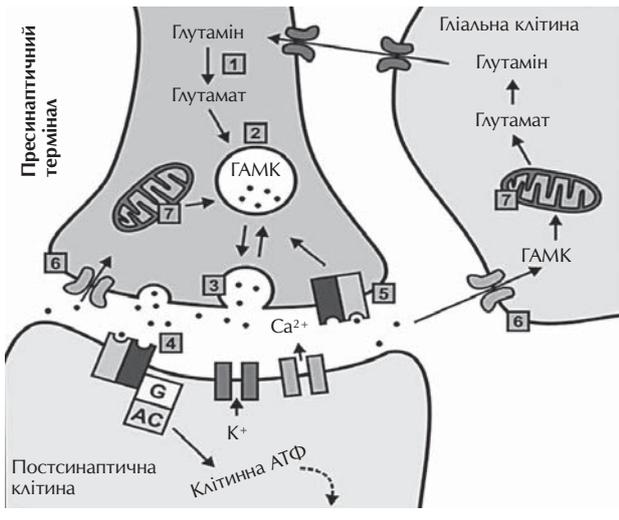


Рис. 3. Передача імпульсу в синапсах нейронів під дією ГАМК

ються синтез і секреція адренокортикотропного гормону (АКТГ), гормону росту (СТГ), лютеїнізувального (ЛГ) і фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів та пролактину, що своєю чергою призводить до розвитку гіпогонадізму, мастопатії чи навіть раку молочної залози, порушень у репродуктивній системі, інсулінорезистентності (ІР), ожиріння, ЦД 2 типу, серцево-судинних ускладнень [3, 8, 10, 11, 20, 25, 32, 33].

Після тривалого стресу відбувається зниження синтезу й виснаження саме ГАМК унаслідок активації ГАМК-трансамінази та порушується передача нервового імпульсу в нейронах з підвищенням концентрації глутамату (ексайтотоксичної амінокислоти), що призводить до апоптозу клітин і відмирання нейронів та підвищення збудження з порушенням циклу Кребса й погіршенням когнітивних функцій організму (рис. 1–3). Накопичення глутамату також сприяє апоптозу клітин з подальшим розвитком аутоімунних процесів, зокрема в ЩЗ і в підшлунковій залозі, та, як наслідок, аутоімунного тиреоїдиту і ЦД 1 типу [25, 32, 33].

На зниження ГАМК, яка, зокрема, слугує предиктором розвитку ДГ і сприяє прогресуванню захворювання з розвитком ускладнень, особливо порушення вуглеводного обміну й маніфестації ЦД, виникненню аутоімунного процесу в ЩЗ та порушенням репродуктивної функції, впливають різні фактори і стани.

Основні чинники, які впливають на зниження ГАМК

- Хронічний стрес
- Недосипання (сон менше 7 годин)
- Недостатність вітамінів В₁ і В₆
- Тривалий вплив радіації (переважно Cs-137 і Sr-90) та електромагнітного випромінювання
- Дефіцит глутаміну
- Недостатність заліза, цинку, марганцю, магнію
- Недостатність фолієвої кислоти
- Недостатність сірковмісної амінокислоти — таурину
- Надмірне вживання кофеїну
- Тривалий вплив надмірного шуму
- Хронічний біль.

Зниження активності ГАМК і ДА призводить до підвищення синтезу КРГ, ТРГ і пролактину та зниження синтезу гонадотропінів (ГнРГ і СТ-РГ). Таким чином, при зниженні ДА і ГАМК на тлі хронічного стресу, ендокриної депресії чи недосипання значно підвищується рівень гіпофізарних гормонів: АКТГ, гонадотропінів (ЛГ, ФСГ), тиреотропного гормону (ТТГ) і СТГ з відповідним підвищенням гормонів периферичних ендокринних залоз, які регулюються цими тропними гормонами гіпофіза, у першу чергу — кортизолу, дегідроепіандростерону сульфату, інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) і тиреоїдних гормонів [9, 20, 25, 32, 33].

Вплив нейромедіаторів на синтез гормонів гіпоталамуса й гіпофіза різний (табл. 2).

Отже, при зниженні синтезу ГАМК підвищуються КРГ — АКТГ, пролактин і ТРГ — ТТГ з порушенням їх взаємозв'язку із секрецією гормонів периферичними ендокринними залозами. Таким чином, концентрація периферичних гормонів, особливо гормонів ННЗ, насамперед кортизолу, не збігається зі ступенем активації тропних гормонів гіпофіза.

Дефіцит ГАМК в нейронах створює відчуття тривоги й неспокою з посиленням гіпоталамічного стресу і, як наслідок, порушенням гормональної рівноваги.

Патогенетичні аспекти розвитку ДГ охоплюють порушення обміну біологічно активних речовин, передовсім активацію САС і зниження ДА, ГАМК, опіатів, що призводить до гіперпродукції пролактину і КРГ з подальшим підвищенням синтезу й секреції так званих гормонів руйнівної дії — кортизолу, надниркових андрогенів, пролактину, ТТГ,

Таблиця 2

Вплив ДА і ГАМК на синтез гормонів гіпоталамуса й гіпофіза

Нейромедіатори	Гіпоталамічні й гіпофізарні гормони				
	КРГ—КТГ	ГнРГ—ЛГ, ФСГ	Пролактин	СТ-РГ—СТГ	ТРГ—ТТГ
ДА	—	+	—	+	—
ГАМК	—	+	—	+	—

Таблиця 3
Три стадії динаміки дистресу при ДГ

Стадія тривоги (шок — протишок)	Стадія резистентності	Стадія виснаження (кататоксичний стан)
Шок: ↓ АТ, гіпотермія, згущення крові, гіпоглікемія, катаболізм білків, ↓ ЧД і ЧСС → стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ↑ синтез простагландинів, ↑ β-ендорфіни, серотонін і глутамат + ↓ ГАМК. Протишок: викид КА, ↑ АКТГ → ↑ ГК і МК, + ↑ пролактин, ↑ глюкагон: прискорюється ЧСС і ЧД, гіпертермія, ↑ АТ і м'язовий тонус, посилюється ліполіз і глюконеогенез → гіперглікемія → гіперінсулінемія → накопичення глікогену в печінці → стеатогепатоз. Мобілізується імунна система	Кора ННЗ — гіпертрофується → ↑ ГК, МК, ДЕАс → підвищується функціональний резерв кори ННЗ → синтез гормонів стає стабільно високим при ↓ АКТГ; + ↑ активність стрес-лімітаційних нейроендокринних систем, але ↓ ГАМК і ДА → ↑ СТГ і пролактин → активуються анаболічні процеси + ↓ ЛГ і ФСГ, ↓ ТТГ і Т ₄ , ↓ статеві стероїди. Розвивається «стрес-індукована гіперглікемія» + стеатогепатоз → П та ІР тканин-мішеней → ожиріння → ЦД 2 типу	↑ Катаболічні процеси й гіподинамія, + гіпотермія, + імунодепресія + ↓ ГАМК, ДА і мелатонін при ↑ ІФР-1 і пролактин → онкопроцеси, артрити, патологія ШКТ → ДГ або метаболічний синдром, + астенія, депресія, + мастопатія, + порушення репродуктивної системи + ожиріння + ЦД 2 типу з виснаженням β-клітин чи апоптоз β-клітин, + апоптоз клітин ШЗ → часто автоімунний тироїдит з гіпотиреозом

Примітка. ЧД — частота дихання, АТ — артеріальний тиск, ГК — глюкокортикоїди, МК — мінералокортикоїди, ДЕАс — дегідроепіандростерон-сульфат, П — гіперінсулінізм, ІР — інсулінорезистентність, кора ННЗ — кора надниркових залоз, ШКТ — шлунково-кишковий тракт, КА — катехоламіни.

СТГ і, відповідно, ІФР-1 з порушенням їх циркадного ритму. На тлі гіперсекреції цих гормонів відбувається гіперплазія й гіперфункція окремих органів і систем та деструктивні зміни на клітинному, тканинному й органному рівні, що призводить до порушення рецепторів та рецепторної чутливості як до гормонів, так і до біологічно активних речовин, нейроамінів та нутрієнтів з ушкодженням тканин, які оточують рецептори, та з подальшим формуванням больового синдрому [9, 10, 25, 33].

На тлі хронічного стресу і зниження синтезу ГАМК порушується основна фізіологічна роль ГАМК — формування стійкої рівноваги між збуджувальними і гальмівними системами. Таким чином, при дефіциті або блокуванні синтезу ГАМК знижується продуктивність мислення і пам'ять, порушуються когнітивні функції, підвищується тривожність і дратівливість, з'являється агресивність, знижується стійкість до гіпоксії, дії стресорів та витривалість організму, порушується цикл сну і, як наслідок, циркадний ритм гормонів. ГАМК слушно називають природним «заспокійливим агентом» мозку [25, 33].

У відповідь на хронічний стрес розвивається загальний адаптаційний синдром, який клінічно представлений ДГ, що має три стадії динаміки. У будь-якій стадії розвитку ДГ відмічається зниження синтезу ГАМК чи повне її виснаження, що порушує психоемоційний стан, синтез гіпоталамічних гормонів і реакції стрес-лімітаційних систем з розвитком психосоматичних хвороб, зокрема онкопроцесів, і функціонування репродуктивної системи (табл. 3).

Отже, в усіх трьох стадіях розвитку дистресу при ДГ відмічається пригнічення синтезу ГАМК, що призводить до дисбалансу нейротрансмітерної регуляції синтезу гормонів у гіпоталамусі та до порушення системи «зворотного зв'язку» між

гіпоталамічно-гіпофізарними і периферичними гормонами та між центральними і периферичними ендокринними залозами і клітинами-мішенями з порушенням рецепторної чутливості клітин-мішеней до гормонів, що призводить до такого патологічного процесу як ІР з подальшим — розвитком ожиріння і ЦД 2 типу [10, 20, 25, 31–33].

Центральний контроль енергетичного обміну теж відбувається за участі ефektorних систем головного мозку й нейромедіаторів, зокрема ГАМК, нейропептидів, моноамінів, ендоканабіоїдів та інших біогенних амінів. Периферичний енергетичний обмін і гомеостаз регулюються сигналами від гормонів, які контролюють об'єм жирових депо (лептин, інсулін), гормонів шлунково-кишкового тракту (глюкагоноподібний пептид 1, грелін тощо) та нутрієнтів (глюкоза, вільні жирні кислоти тощо) [8, 10, 17, 18, 20, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 32–34, 36]. ЦНС отримує інформацію про енергетичний обмін від периферичних органів через ендокринні й невральні сигнали, на основі яких формуються адекватні реакції, направлені на довготривалий контроль і підтримку маси тіла та короткотривалий контроль гомеостазу. У реалізації цього контролю першочергово бере участь гіпоталамус і стовбур мозку, які тісно взаємодіють з кортико-лімбічними структурами і, таким чином забезпечують когнітивний мотиваційний і емоційний контроль харчової поведінки [12, 14, 17, 18, 20, 22, 24, 25, 27, 33].

До складу гіпоталамуса входять 32 пари ядер, і саме аркоподібні ядра відіграють пріоритетну роль в інтеграції сигналів, що забезпечують енергетичний гомеостаз і масу тіла. Нейрони, які містять НПУ і АПБ, стимулюють прийом їжі, тобто здійснюють анаболічний вплив, тимчасом як інший пул клітин, з ПОМК і КАРТ, тамує апетит і вживання їжі, тобто має катаболічний ефект. Обидві групи нейронів пов'язані з паравентрику-

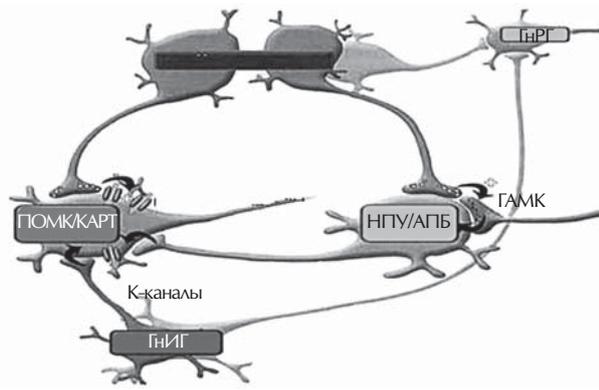


Рис. 4. Вплив ГАМК на синтез гонадотропних релізінг-гормонів (ГнРГ) та на нейропептид-У (НПУ) і на агутиподібний пептид (АПБ)

лярними й вентромедіальними ядрами та дорсомедіальною, латеральною й перифорнікальною ділянкою гіпоталамуса, де містяться нейрони другого порядку, які також беруть участь у регуляції харчування й витрачання енергії. ПОМК- і АПБ-нейрони аркоподібних ядер безпосередньо чи опосередковано взаємодіють з багатьма гормонами, нейромедіаторами і нутрієнтами, що беруть участь в енергетичному обміні, зокрема з лептином, інсуліном, глюкозою, греліном, НПУ, β -ендорфіном, ДА, ГАМК, серотоніном, орексинами, ендогенними канабіоїдами тощо. Передусім інсулін і лептин інгібують активність нейронів, які містять НПУ/АПБ, і стимулюють нейрони, які продукують ПОМК/КАРТ, що сприяє пригніченню апетиту і зниженню маси тіла. Натомість грелін підвищує апетит за рахунок блокади ПОМК/КАРТ-нейронів і активації НПУ/АПБ-нейронів (рис. 4).

З огляду на порушення дофамінергічної регуляції зі зниженням рівня ДА і ГАМК, провідна роль у патогенетичних аспектах розвитку ДГ з його клінічними виявами належить пролактину як основному стресовому гормону й орексигену, особливо зважаючи на його участь в адипогенезі та вплив на репродуктивну систему й фертильність.

Пролактин секретується не лише в гіпофізі, а й в інших органах і тканинах, зокрема в адипоцитах, переважно в підшкірних і вісцеральних. Пролактин впливає на диференціювання не тільки білих, а й бурих адипоцитів, блокує секрецію адипонектину, пригнічує продукцію інтерлейкіну 6, підсилює продукцію лептину і сприяє лептонорезистентності.

Пролактин — це класичний орексигенний гормон. Його рецептори розташовані в кількох зонах ЦНС, що асоціюються з регуляцією апетиту, зокрема в аркоподібних, вентромедіальних, паравентрикулярних і дорсомедіальних ядрах гіпоталамуса.

Встановлено, що пролактин негативно впливає на секрецію не лише гонадотропінів з порушенням їх циркадного ритму, а й на інші гормони репродуктивної системи з підвищенням продукції про-

гестерону й порушенням естроген-прогестинового балансу, а також виявляє метаболічні ефекти, що призводять до підвищення маси тіла та ожиріння. Гіперпролактинемія, навіть транзиторна, у подальшому трансформується в атеросклероз, ожиріння і ЦД. Метаболічні ефекти гіперпролактинемії посилюються за наявності ІР на тлі гіперкортизолемії, дефіциту вітаміну D, гіперандрогенемії, підвищення СТГ і ІФР-1.

Маніфестація ДГ у ранньому пубертаті зумовлена активацією тропних функцій гіпофіза під впливом зниження концентрації ГАМК і ДА та підвищення активності серотоніну в клітинах мозку з активацією САС.

Значну роль у патогенезі ДГ відіграє гормон жирової тканини лептин, який відповідає за відчуття насиченості. Концентрація лептину у крові хворих з ДГ в багато разів перевищує фізіологічні показники, особливо за абдомінального типу ожиріння. На цьому тлі формується лептинорезистентність, яку посилюють гіперпролактинемія і надлишок кортизолу та андрогенів ННЗ [9, 10, 12, 15, 21–23, 28, 29, 33, 34, 36].

На тлі зниження синтезу ДА, ГАМК і мелатоніну з порушенням функції дофамінових рецепторів (D-1 і D-2) і підвищенням активності САС та, як наслідок, з підвищенням секреції кортизолу, андрогенів ННЗ, СТГ, ІФР-1 виникає ІР, що призводить до підвищення секреції імунореактивного інсуліну і С-пептиду. Клінічно це виявляється збільшенням апетиту, розвитком ожиріння і стеатогепатозу. Своєю чергою рівень гіперінсулінемії та ІР безпосередньо залежить від ступеня ожиріння і значно зростає при абдомінальному його типі. З розвитком ІР та гіперінсулінемії порушується вуглеводний обмін.

ДГ має поліморфну клінічну картину й залежить від специфіки етіопатогенезу та вираженості гормональних порушень. Проблема і складність діагностики ДГ полягає в тому, що симптоми хвороби неспецифічні, виявляються як симптоми вегето-судинної дистонії або нейроциркуляторна дистонія з порушенням психоемоційного стану залежно від вираженості дефіциту ГАМК.

Сучасні технології лікування ДГ спираються на світовий досвід виявлення етіопатогенетичних особливостей захворювання з урахуванням перш за все змін балансу нейромедіаторів ЦНС і, відповідно, гормонального балансу організму та особливостей клінічних виявів цих змін. Однак необхідно зауважити, що рандомізованих досліджень ефективності такої терапії не проводили.

Лікування ДГ комплексне, з проведенням базової терапії для будь-якого клінічного варіанта хвороби та з лікуванням ожиріння чи надлишкової маси тіла залежно від етіопатогенетичних аспектів їх розвитку, а також з корекцією метаболічних і гормональних порушень в організмі.

Принципи корекції нейромедіаторних порушень при ДГ у дітей та підлітків:

1. Нормалізація режиму дня — праці та відпочинку.

2. Санація вогнищ хронічної інфекції; лікування хронічних автоімунних захворювань неендокринного генезу, зокрема призначення препаратів ГАМК з метою зниження глутамату, що і провокує апоптоз клітин, особливо ЩЗ і β -клітин підшлункової залози.

3. Базова терапія, яка охоплює:

- дегідратаційну терапію;
- препарати, що нормалізують синтез ДА і ГАМК (оскільки основне патогенетичне порушення при ДГ — це дефіцит ГАМК різного генезу): вітаміни В₁ і В₆, препарати магнію, препарати ГАМК і гамма-аміно-бета-оксимасляної кислоти (ГАБОМК); адеметіонін і препарати, що містять таурин; фолієва кислота (у максимальних вікових дозах);
- цереброваскулярну терапію з метою відновлення активності нейромедіаторів, зокрема ГАМК і ДА, — препарати ГАМК і ГАБОМК, цитиколіну й мілдонію;
- антиоксидантну терапію, насамперед жиророзчинні вітаміни D і A;
- гепатотропну терапію (сірковмісні амінокислоти, наприклад, метіонін чи таурин).

4. Лікування ожиріння:

а) нормалізація якості та режиму харчування;
б) гіпокалорійна дієта (корекція вмісту жирів);
в) дозовані фізичні навантаження (50–60 хвилин на добу);

г) етіопатогенетичні препарати: при ІР — бігуаніди (метформін гідрохлорид); агоністи дофамінових рецепторів (у мінімальних дозах, курсами); рослинні й натуральні комбіновані препарати, які поновлюють зворотний зв'язок між гіпоталамусом і ННЗ з ліквідацією ІР і нормалізацією ліпідного обміну; при лептинорезистентності — препарати альфаліпоєвої кислоти; жиророзчинні вітаміни D і A;

д) для нормалізації екскреції мелатоніну та синтезу й секреції ЛГ та ФСГ — препарати ГАМК (з метою відновлення порушеного фолатного циклу та синтезу нейромедіаторів), метіонін або таурин; фолієва кислота (у максимальних дозах); препарати сульфату цинку; агоністи дофамінових рецепторів (у малих дозах, курсами).

Для нормалізації синтезу й функції нейромедіаторів — ГАМК, ДА, серотоніну, ацетилхоліну тощо, а також мелатоніну як базова патогенетична терапія показані препарати ГАМК та вітаміни В₁ і В₆, а також жиророзчинні вітаміни D і A, щоб поновити й нормалізувати зворотний зв'язок між ЦНС, гіпоталамо-гіпофізарною системою і периферичними ендокринними залозами. Крім того, встановлено, що ГАМК відіграє провідну роль у запобіганні, можливо, зворотному розвитку ЦД, оскільки регенерує β -клітини підшлункової залози, які продукують інсулін, зупиняє їх апоптоз, діє на імунну

систему, зменшуючи автоімунну агресію, та блокує антитіла до фермента глутаматдекарбоксилази [25, 32, 33].

Застосування комбінованих препаратів ГАМК і ГАБОМК, глутамату магнію гідроброміду й піридоксину (вітамін В₆) при ДГ патогенетично обґрунтоване, оскільки швидко ліквідує дефіцит ендогенної ГАМК, поновлює її дію на гіпоталамічні рецептори та на синтез мелатоніну, а ГАБОМК має протисудомну дію та поповнює запаси ендогенної ГАМК. Глутамату магнію гідробромід (антагоніст рецепторів до глутамату) блокує глутаматні рецептори і, таким чином, швидко знімає збудження і тривогу (клінічно доведена його ефективність при порушеннях сну, нейровегетативних порушеннях і гіпоталамічній дисфункції, зниженні концентрації уваги, при неспокої та нервозності) та гальмує апоптоз клітин ендокринної системи [32]. Вітамін В₆ каталізує метаболізм ГАМК в ЦНС з глютамінової кислоти в необхідних для організму кількостях з поповненням запасу ГАМК за індивідуальними потребами пацієнта без надлишку ГАМК при тривалому застосуванні і не викликає гіперседацію.

Отже, препарати ГАМК або препарати, що стимулюють синтез ендогенної ГАМК та інших нейромедіаторів, зокрема ДА і серотоніну, беруть участь у метаболізмі нейротрансмітерів ЦНС і збільшують енергетичний потенціал нервових клітин, що підвищує інтелектуальні здібності людини; нормалізують синтез пролактину, КРГ і АКТГ і, таким чином, допомагають протистояти стресу, зняти тривогу і психоемоційне збудження, нормалізувати сон і відновити циркадний ритм гормонів, зупинити розвиток ДГ і її ускладнень, нормалізувати функцію репродуктивної системи, зменшити апоптоз клітин та регенерувати β -клітини підшлункової залози, що продукують інсулін [25, 32, 33].

За наявності цереброваскулярної патології та лікворно-венозної дисциркуляції призначають препарати, які покращують церебральний кровообіг і метаболічні процеси, насамперед препарати ГАМК, магнію, калію, мілдонію, вітаміни D і A та цитиколін.

Серед критеріїв ефективності лікування — регресія клінічних виявів ДГ або їх відсутність; нормалізація антропометричних показників, особливо маси тіла; відсутність рецидиву хвороби і збільшення маси тіла; позитивна динаміка або нормалізація метаболічних і гормональних показників, особливо вуглеводного й ліпідного обміну.

Профілактика розвитку ДГ передбачає збалансований режим життя з нормалізацією відпочинку і сну, адекватне і збалансоване харчування, а також дозовані фізичні навантаження. Враховуючи те, що головна роль у розвитку ДГ належить нейромедіаторам, особливо дефіциту ГАМК, хворим із групи ризику необхідно профілактично призначати курсами вітаміни В₁ і В₆, фолієву кислоту,

жиророзчинні вітаміни D і A та обов'язково препарати ГАМК і магнію.

Отже, ДГ — це самостійне нейроендокринне захворювання, що має поліморфні клінічні вияви, які значною мірою зумовлені станом нейромедіаторів, зокрема ГАМК, і гіпоталамо-гіпофізарної системи, і призводить до порушення майже всіх ланок ендокринної регуляції та формування серії метабо-

лічних розладів навіть на ранніх стадіях статевого дозрівання. Тому першочергове завдання дитячого ендокринолога — це виявлення ДГ з метою своєчасного призначення адекватної комплексної терапії для запобігання розвитку ЦД 2 типу, атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, безпліддя, а також з метою поліпшення й нормалізації якості життя хворих з гіпоталамічною дисфункцією.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Защита здоровья людей в условиях радиационного загрязнения окружающей среды. — Иванов: ЧО Координационный аналитический центр «Экология и здоровье», — Днепропетровск: Середняк Т.К., 2014. — 72 с.
2. Боцюрко В.И. Гипоталамический синдром // 100 избранных лекций по эндокринологии (второй выпуск) / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — Харьков: «С.А.М.», 2014. — 1000 с. — С. 776–781.
3. Боцюрко В.И. Мелатонин — «гормон ночи» и не только... // Здоров'я України (медична газета); тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади». — 2015. — № 2 (30), червень. — С. 20.
4. Введение в радиационную тиреоидологию / Под ред. А.Н. Коваленко, Д.Е. Афанасьева, А.А. Самойлова. — К.: ПП «Томирис-Н», 2006. — 615 с.
5. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. Гипоталамический синдром // Врач. — 2000. — № 4. — С. 12–14.
6. Коваленко О.Є. Підвищене нервове напруження як проблема сучасності й предиктор психосоматичних захворювань: можливість корекції // Здоров'я України (медична газета). — 2017. — № 3 (400), лютий. — С. 39.
7. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Кулик О.Ю., Якушко Л.В. Взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих із гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом // Артеріальна гіпертензія. — 2015. — № 3 (41). — С. 62–68.
8. Плехова Е.И., Хижняк О.О., Турчина С.И. Роль гормона эпифиза мелатонина в патогенезе метаболических нарушений при гипоталамическом синдроме у мальчиков подростков // Пробл. эндокрин. патол. — 2003. — № 3. — С. 61–66.
9. Плехова О.І., Хижняк О.О., Багацька Н.В. та ін. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду у хлопців (клініка, діагностика, прогнозування перебігу, лікування): Метод. рекомендації. — Харків, 2005. — 24 с.
10. Пилипенко В.М. Дисфункція гіпоталамуса в дітей та підлітків: сучасні аспекти етіопатогенезу і комплексної терапії // Український журнал дитячої ендокринології (Лекція). — 2016. — № 2 (18). — С. 44–61.
11. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Гойда Н.Г. та ін. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології. — К.: ІГМЕ АМН України, 2003. — 206 с.
12. Скибчик В.І. Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування (огляд) // Український медичний часопис. — 2006. — № 6 (56). — С. 61–68.
13. Структурно-функциональные эффекты инкорпорированных в организм радионуклидов / Под ред. проф. Бандажевского Ю.И. — Гомель, 1997. — 152 с.
14. Чайченко Т.В. Ефективність не медикаментозних інтервенцій у дітей з ожирінням (огляд) // Український журнал дитячої ендокринології. — 2015. — № 1 (13). — С. 31–34.
15. Auriemma R.S., Granieri L., Galdiero M. et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas // Neuroendocrinol. — 2013. — Doi:10.1159/000357810.
16. Bandazhevsky Yu. I. Chronic Cs-137 incorporation in children's organs // Swiss. Med. Weekly. — 2003. — Vol. 133. — P. 488–490.
17. Bernabeu I., Casanueva F.F., Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? // Endocrine. — 2013. — Vol. 44, N 2 — P. 273–274.
18. Berthoud H.-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss? // Curr. Opin. Neurobiol. — 2011. — Vol. 21, N 6. — P. 888–896.
19. Bouckenooghe T., Sisino G., Aurientis S. et al. Adipose tissue macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? // Biochim. Biophys. Acta. — 2013. — Doi: 10.1016/j.bbdis. — 2013. — P. 16–21. — Doi:10.1016/j.biochi.2013.09.023.
20. Brown Richard E. Neuroendocrinology. — Cambridge University Press, 1994. — 548 p.
21. Carre N., Binart N. Prolactin and adipose tissue // Biochimie. — 2014. — Vol. 97. — P. 16–21. — Doi:10.1016/j.biochi.2013.09.023.
22. Elias C.F., Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility // Cell Mol. Life Sci. — 2013. — Vol. 70. — P. 841–862.
23. Garcia-Garcia R.M. Integrative control of energy balance and reproduction in females // Int. Schol. Res. Net. — 2012. — P. 51–64.
24. Gibson C.D., Karmally W., McMahon D.J. et al. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults // Diabetes Obes. Metab. — 2012. — Vol. 14, N 4. — P. 335–340.
25. Goddard Andrew W. Cortical and subcortical gamma amino acid butyric acid deficits in anxiety and stress disorders: Clinical implications // World J. Psychiatry. — 2016. — Mar 22; 6 (1). — P. 43–53.
26. Gutierrez Medina S., Gavela-Perez T., Dominguez-Garrido M.N. et al. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2015. — N 28 (1–2). — P. 105–110.
27. Hirschberg L.A. Sex hormones, appetite and eating behavior in women // Maturitas. — 2012. — Vol. 71. — P. 248–256.
28. Hussain S.S., Bloom S.R. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity // Int. J. Obes. (Lond). — 2012. — Doi: 10.1038/ijo.2012.
29. Kenny P.J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions // Neuron. — 2011. — Vol. 69, N 4. — P. 664–679.
30. Pereira-Lima J.F.S., Leaes C.G.S., Neto F.M.F. et al. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia // Res. J. Endocrine Metab. — 2013. — Doi: 10.7243/2053-3640-1-2.
31. Shaikh M. Guftar Hypothalamic dysfunction (hypothalamic syndromes) // Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. — 2011. — P. 233–239.
32. Soltani Nepton, Qiu Hongmin, Mila Aleksic et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 2011. — Jul. 12; 108 (28). — P. 11692–11697.
33. Swaab D.F. Neuropeptides in Hypothalamic neuronal disorders // Rev. Cytol. — 2004. — Vol. 240. — P. 305–375.
34. Volkow N.D., Wang G.J., Baler R.D. Reward, dopamine and the control of food intake: implication for obesity // Trends Cogn. Sci. — 2011. — Vol. 15, N 1. — P. 37–46.
35. Williams R., Novick M., Lehman E. Prevalence of hypovitaminosis D and its association with comorbidities of childhood obesity // Perm. J. — 2014. — Fall; N 18 (4). — P. 32–39.
36. Zafon C., Simo R. The current obesity epidemic: unraveling the evolutionary legacy of adipose tissue // Obes. J. — 2011. — N 3. — P. 98–106.

Нарушение синтеза гамма-аминомасляной кислоты в этиопатогенезе дисфункции гипоталамуса у детей и подростков и принципы коррекции нейромедиаторных нарушений

В.Н. Пилипенко

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

В обзоре приведены сведения о причинах нарушения синтеза основного нейромедиатора центральной нервной системы (ЦНС,) участвующего в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В статье освещены причинно-следственные связи снижения синтеза ГАМК и возникновение психосоматических заболеваний, в частности нейроэндокринной патологии, а также патогенез гормональных нарушений при гипоталамической дисфункции на фоне дефицита ГАМК. Учитывая патогенетические механизмы снижения синтеза ГАМК и негативные последствия действия нарушенного синтеза нейротрансмиттеров ЦНС на нейроэндокринную систему, в статье приведены методы терапевтической коррекции нейромедиаторных нарушений при дисфункции гипоталамуса и профилактика патологии.

Ключевые слова: нейромедиаторы центральной нервной системы, гамма-аминомасляная кислота, дисфункция гипоталамуса, терапевтическая коррекция нейромедиаторных нарушений.

Disorders of synthesis of gamma-aminobutyric acid in aetiopathogenesis of hypothalamic dysfunction in children and adolescents and principles of correction of neurotransmitter disorders

V.M. Pylypenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

Presented in the review are data about causes for disorders of synthesis of gamma-aminobutyric acid (GABA) — a major neurotransmitter in the central nervous system (CNS), which participates in regulation of the hypothalamo-hypophyseal system. A highlight of this article is causal relationship between the decrease of GABA synthesis and the occurrence of psychosomatic illnesses, including neuroendocrine pathology. Another highlight is pathogenesis of hormonal disorders during hypothalamic dysfunction against GABA deficiency. Considering the pathogenic mechanisms of decrease of GABA synthesis and the negative consequences of impact that defective synthesis of CNS neurotransmitters has on neuroendocrine system, the article contains methods for therapeutic correction of neurotransmitter disorders during hypothalamic dysfunction and for pathology prevention.

Key words: neurotransmitters of central nervous system, gamma-aminobutyric acid, hypothalamic dysfunction, therapeutic correction of neurotransmitter disorders.