

Тронько М.Д.^{1,2}, Бальон Я.Г.¹, Самсон О.Я.^{1,2}
¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Історичні аспекти розвитку ендокринології

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:219-25. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104472

Резюме. Наведені історичні факти становлення медицини як науки з акцентом на розвиток ендокринології. В історичному плані з'ясована роль досліджень іноземних і вітчизняних учених та їхній внесок у розвиток хімії гормонів. З'ясована роль навчальних закладів, академій у формуванні світогляду майбутніх науковців, просуванні передового досвіду. Показано, як поступово накопичувалися знання з медицини: опис клінічних проявів, визначення лабораторних відмінностей. Можливість надання людині з ендокринним захворюванням патогенетично обгрунтованого лікування з'явилась у більшості випадків тільки після розвитку промислового синтезу гормональних препаратів. Праці багатьох учених відзначені Нобелівською премією за досягнення в галузі медицини та фізіології. Наведено визначення поняття «гормон», класифікацію, місця біосинтезу, особливості секреції, промисловий синтез деяких гормонів і сфери використання. Особлива увага приділяється опису нових методів синтезу тироксину, флутафарму та інших речовин.

Ключові слова: ендокринологія; гормон; історія; біосинтез; регуляція

При лікуванні ендокринних захворювань лікарі-ендокринологи щоденно стикаються з проблемою гормонального балансу. Термін «гормон» (від грец. *hormáo* — збуджувати, приводити в рух) запровадив у червні 1905 р. англо-американський фізіолог Ернест Старлінг на першій в історії лекції з ендокринології в Королівському коледжі лікарів Лондона.

Гормони — це біологічно активні речовини органічної природи, що виробляються в спеціальних клітинах залоз внутрішньої секреції, надходять у кров і регулюють обмін речовин та фізіологічні функції. Сьогодні більш поширеним трактуванням поняття гормонів є «сигнальні хімічні речовини, що виробляються клітинами тіла і впливають на клітини інших частин тіла» [1, 2].

Гормони регулюють фізичний розвиток, статеве дозрівання, овуляцію, обмін речовин та енергії, регулюють поведінку, систему імунітету, адаптацію до умов існування тощо. Гормони здійснюють регуляторний вплив на організм гуморальним шляхом через кров, лімфу, спинномозкову рідину. Вважається, що еволюційно гормони — одні з найдавніших біологічних регуляторів у багатоклітинних організмах.

Однією із важливих функцій гормонів є регуляція діяльності залоз внутрішньої секреції. Перші натяки на це можна зустріти в працях Гіппокра-

та (460–377 до н.е.) і Галена (129–201) з Давньої Греції, Абу Алі Ібн Сіні (Авіцені) з Центральної Азії, Лі Ши-Чжєня (1512–1596) з Китаю та інших. У «Каноні лікарської науки» Авіцені описано підвищення апетиту, розвиток гангрен, наявність солодкої сечі у хворих на цукровий діабет. Він також наводить деякі дані щодо зобу. Парацельс (1498–1541) зробив спробу наукового обгрунтування органотерапії та висунув принцип «Лікуй подібне подібним».

Перші паростки медицини в Україні слід шукати за часів Київської Русі, при правлінні Володимира Великого (980–1015) та його сина Ярослава Мудрого (1034–1054). Цікавий факт: за зцілення київського князя Ізяслава преподобний Антоній отримав від нього у подарунок гору над печерами, де була заснована Києво-Печерська Лавра (1051). Саме Антоній приніс у Київ медичні знання, ліки, нотатки з гори Афон і організував систему надання першої медичної допомоги. Найвідомішим фахівцем у медицині того часу був продовжувач справи Антонія — Агапіт Печерський (помер у 1095 р.), який заснував першу терапевтичну школу на Русі. Відомо, що саме він народними засобами зцілював смертельно хворого Володимира Мономаха. Його онука Євпраксія Мстиславівна (1108–1172) з юних літ вивчала народну медицину, лікувала хворих, написала

трактат «Мазі» — першу в Україні роботу з медицини, що складалася з п'яти розділів. Рукопис цього безцінного твору було знайдено наприкінці XIX ст. у флорентійській бібліотеці Лоренцо Медичі. Отже, Київська Русь у XI—XII ст. була центром медичної науки.

Першим доктором медицини був Юрій Котермак (Георгій Дрогобич, 1450—1494). Він закінчив Краківський університет і в 1476 р. здобув науковий ступінь доктора медицини та філософії. З 1478 р. працював викладачем в університеті м. Болонья в Італії, згодом у 1480 р. був обраний ректором Болонського університету. Він розробляв і виготовляв ліки, був знавцем медицини. Його називали королівським лікарем Георгіусом зі Львова. В 1999 р. йому поставили пам'ятник у м. Дрогобич на Львівщині, а на вході у музей астрономії Болонського університету на мармуровій дошці італійською та українською мовами написано: «Юрію Дрогобичу (Джорджо да Леополі, 1450—1494) — українському науковцю, філософу та астроному, викладачу Болонського університету та його ректору з 1478 по 1482 рр. Болонський університет та Українська держава шанують його пам'ять».

Велике значення для розвитку медицини мав перший навчальний заклад східнослов'янських народів — Острозька слов'яно-греко-латинська академія, заснована у 1576 р. князем В.К. Острозьким. При академії була найпотужніша для того часу друкарня Івана Федорова, що сприяла поширенню медичних знань. Ідеї Острозької академії лягли в основу створення Києво-Могилянської академії в 1632 р., яка стала потужним навчальним закладом європейського масштабу. Близько сотні її випускників стали відомими лікарями, серед них видатний акушер-гінеколог Н. Максимович-Амбодин, доктор медицини О. Шумлянський, який уперше в світі описав будову нирок, професор патології і терапії Г. Базилевич, засновник української епідеміології Д. Самойлович та інші.

Уперше концепцію внутрішньої секреції висунув французький лікар Теофіл де Борде (1722—1776). Він стверджував, що кожний орган людини виділяє секрет, який є основою життєдіяльності організму. Засновниками науки про гормони вважають німецького фізіолога А. Бертольда (1803—1861), французького дослідника Броун-Секара (1817—1878) та засновника Харківської ендокринологічної школи О.В. Репрева (1853—1930). А. Бертольд 1849 р. у своєму виступі перед Геттінгенським Королівським науковим товариством переконливо довів внутрішню секрецію статевих залоз шляхом автотрансплантації статевих залоз у півнів. Тембр голосу, статевий інстинкт, бійцівські якості — наявність цих ознак дала можливість стверджувати, що статеві органи виділяють у кров специфічні біологічно активні сполуки, які впливають на весь організм. Поняття про залози внутрішньої секреції як про орган, що виробляє гормони, виділяє їх в кров і регулює різноманітні функції, запровадив в науку французький медик Клод Бернар (1813—1878). У 1869 р. Броун-Секар повідомив про

омолоджуючий ефект витяжки із статевих залоз, що було першим поштовхом для дослідження та клінічного застосування органопрепаратів. Через 20 років О.В. Репрев опублікував працю «Про вплив вилучення статевих органів самок на життєпроявлення», в якій підтвердив наявність внутрішньої секреції. 1855 р. англійський лікар Т. Аддісон описав клінічні прояви хронічної недостатності надниркових залоз. Сьогодні це захворювання називають хворобою Аддісона. В 1873 р. С. Гулл описав клініку мікседеми, а в 1886 р. П. Марі — клініку акромегалії. Пізніше І. Сандстрьом (1880) і Є. Глей (1891) описали морфологію та фізіологію паразитоподібних залоз.

У другій половині XIX ст. на теренах України активно проводяться дослідження з фізіології та патології залоз внутрішньої секреції. В 1859 р. Н.А. Хржонщевський захистив докторську дисертацію за темою «Про будову надниркових залоз», а в 1864 р. відомий професор анатомії В.А. Бец опублікував працю «Несколько замечаний о микроскопическом строении надпочечников». Великий резонанс викликала монографія В.В. Підвисоцького «Основи загальної патології», що витримала 20 видань і була перекладена на 17 іноземних мов. Автор виклав власні дані про роль кори надниркових залоз у регуляції обміну судинної та нервової систем, які отримали міжнародне визнання.

Початок XX ст. ознаменувався бурхливим розвитком ендокринології. У цей час розпочав свій шлях в експериментальній ендокринології О.О. Богомолець, який уперше довів ліпоїдну природу гормонів кори надниркових залоз (1909).

До 1922 р. цукровий діабет був невиліковним. У клініці Університету м. Торонто таких хворих госпіталізували в загальну палату на 20—30 ліжок, де вони зазвичай вмирили. У грудні 1921 р. військовий хірург, а потім — асистент кафедри анатомії та фізіології медичної школи Університету Торонто Фредерік Грант Бантінг із помічником, студентом-медиком Чарльзом Бестом у лабораторії професора-фізіолога Університету Торонто Джона Маклеода виділили інсулін із підшлункової залози собак. За допомогою біохіміка Джеймса Колліпа була виконана його очистка, і вже 23 січня 1922 р. була зроблена перша ін'єкція 14-річному підлітку Леонарду Томпсону з тяжкою формою цукрового діабету. За відкриття інсуліну в 1923 р. була присуджена Нобелівська премія з фізіології і медицини Фредеріку Бантінгу та Джону Маклеоду. Вчені розділили свій успіх із Ч. Бестом та Д. Колліпом [2, 3]. Цікаво, що саме в день народження Ф. Бантінга — 14 листопада — у всьому світі відзначається день боротьби з цукровим діабетом.

З 1923 р. в Харкові вперше в СРСР був отриманий інсулін за методикою Ф. Бантінга та налагоджено його промисловий випуск.

Десять років (1943—1953) знадобилося англійському біохіміку Ф. Сенгеру для розшифровки структури інсуліну. Ним встановлено, що молекула інсуліну складається з двох поліпептидних ланцюгів, сполучених між собою дисульфідними містками

(α -ланцюг містить 21 амінокислоту й додатковий дисульфідний зв'язок, завдяки якому утворюється петля у структурній молекулі, та β -ланцюг — із 30 амінокислот). У 1963–1964 рр. були синтезовані обидва ланцюга інсуліну та показано, що інсуліни людини й різних видів тварин відрізняються за будовою [1, 4].

На сьогодні цукровий діабет — «неінфекційна епідемія» XXI ст. Слід відзначити, що ця хвороба посідає третє місце серед причин смертності у світі. Поширеність і захворюваність на цукровий діабет зростають, загальне число хворих сягає понад 415 млн, до 2040 р. очікується близько 650 млн, тобто кожна 10-та людина планети буде хворіти на цукровий діабет. Згідно з офіційними даними, в Україні загальне число хворих на діабет становить 1,5 млн, а дійсна кількість перевищує цю цифру принаймні вдвічі за рахунок недіагностованих і латентних форм діабету [3].

Про існування йодовмісних сполук, які виробляє щитоподібна залоза (ЩЗ), було відомо понад 100 років тому. Бауман у 1896 р. та Глей і Бурсе в 1900 р. шляхом кислотного та лужного гідролізу тканини ЩЗ отримали речовину, яку назвали «йодотиронін», з вмістом йоду до 75 %. Американський біохімік Е. Кендалл у 1913 р. запропонував витяжки з ЩЗ використовувати при лікуванні гіпотиреозу та кретинізму, а в 1912 р. виділив з лужного гідролізу тканини ЩЗ індивідуальну речовину, яку назвав тироксином, але приписав їй неправильну структуру йодоподібного індолу. Пізніше в 1926–1927 рр. хімічна будова тироксину була встановлена Харінгтоном і Баргером. У 1951–1953 рр. ще один гормон, названий трийодтироніном, був виділений у крові людини і ЩЗ бичка.

Визначними авторитетами у розробці методів хірургічного лікування захворювань ЩЗ в Україні були В.А. Караваєв і М.М. Волков, у Росії — А.А. Бобров і А.В. Мартинов. Швейцарський хірург Т. Кохер (1841–1917) зробив понад 5 тис. операцій на ЩЗ, запровадив низку нововведень, за що у 1909 р. йому була присуджена Нобелівська премія [1].

Дія тиреоїдних гормонів спрямована на швидкість основного обміну, поглинання кисню тканинами, забезпечення теплопродукції, стимуляції процесів трансляції і транскрипції, синтезу білків, прискорення синтезу та підвищення активності багатьох ферментів, збільшення всмоктування глюкози, гальмування синтезу жиру з глюкози, стимуляцію ліполізу, серцевої діяльності, проведення нервових імпульсів. Один із шляхів метаболізму тироксину призводить до утворення тетраіодтироїдної кислоти і 3,5,3'-трийодтироїдної кислоти. Остання була запропонована для супресивної терапії при диференційних карциномах ЩЗ [5–7].

Для нормального біосинтезу тиреоїдних гормонів необхідна наявність певної кількості йоду у ґрунті, ґрунтових водах та продуктах харчування. Йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) — це всі патологічні стани, що розвиваються в популяції внаслідок дефіциту йоду та яким можна запобігти достатнім спо-

живанням цього елемента. Цей термін був уведений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1983 р., після того як Хетцель сформулював поняття ЙДЗ. Стало зрозумілим, що йодний дефіцит — це не тільки захворювання ЩЗ, але й багато інших порушень, спричинених ушкодженням або недостатністю тиреоїдної регуляції. Загальна кількість осіб, які проживають у йододефіцитних регіонах, становить 2 млрд (майже 30 % населення планети) (ВООЗ, 2004). Серед них у 740 млн діагностується зоб, у 11,2 млн — кретинізм, у багатьох мільйонів людей спостерігаються легкі психомоторні порушення. Проблема йодного дефіциту є актуальною для більше ніж 140 країн світу.

Для всіх регіонів нашої країни характерна наявність легкого та помірного йодного дефіциту внаслідок нестачі цього елемента. Несприятливу роль у цьому відіграли і значні зміни в режимі харчування: населення менше споживає морепродуктів і морської риби, м'яса та молочних продуктів, уміст йоду в яких достатньо високий. На сьогодні питання епідеміології захворювань ЩЗ в умовах йодної недостатності в Україні стоять в центрі уваги таких учених, як професори В.І. Кравченко, В.І. Паньків, Н.Б. Зелінська, Т.В. Сорочман та інші.

Для масової профілактики у масштабі країни збагачують йодом основні продукти харчування. Для більшості країн світу й України — це йодована сіль. Її отримують шляхом додавання йодату калію до солі (40 мг йоду на 1 кг солі). Середньодобове споживання солі становить 5–10 г. Отже, потрапляння йоду в організм із сіллю становить 100–200 мкг на добу, що дозволяє забезпечити фізіологічні потреби організму в ньому [7].

Київський хірург І. Зав'ялов в експерименті довів життєву необхідність надниркових залоз, описав симптоми дефіциту їх гормонів (1912). У 1919 р. в Україні за ініціативи В.Я. Данилевського організовано виробничий органотерапевтичний центр (м. Харків), який згодом переріс в Органо-терапевтичний інститут, нині це ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». Основним завданням було створення органотерапевтичних препаратів для лікування ендокринної патології [9].

З 1901 по 1995 р. Нобелівська премія з фізіології і медицини вручалася 86 разів (у 1915–1918, 1921, 1925, 1940–1942 рр. вона не присуджувалася). Всього нею нагороджено 162 вчених — медиків, біологів, генетиків, серед них 6 жінок. Наймолодшими на момент вручення премії лауреатами з фізіології і медицини були Ф. Бантінг — 32 р., Д. Ледерберг — 33 р. і Д. Уотсон — 34 р. У віці 87 років отримали премію П. Роус та К. Фріш, у 83 роки — Д. Хітчингс.

Серед нагороджених Нобелівською премією виділяються такі безперечно видатні вчені, як Р. Кох, І.П. Павлов, І.І. Мечников, Ж. Борде, К. Ландштейнер, Т. Морган, А. Флемінг, Х. Кребс, М. Бернет, Ф. Крик, Н. Ерне та інші. Серед досягнень, відзначених премією, слід виділити відкриття інсуліну, груп крові, функцій хромосом, сульфамілідних

препаратів, вітаміну К, пеніциліну, стрептоміцину, імунної толерантності, структури нуклеїнових кислот, комп'ютерної томографії та ін.

Визначна роль у відкритті ролі гормонів передньої частки гіпофіза в метаболізмі глюкози належить аргентинському фізіологу Б. Усаю (1887–1971). Ці дослідження були відзначені Нобелівською премією у 1947 р. Він розділив її з Г. Корі (1896–1957) та К. Корі (1896–1984), які вивчали біохімію глюкози та глікогену, розкрили механізми дії інсуліну. В 1950 р. Нобелівська премія була присуджена групі вчених — Е. Кендалл (1886–1972), Т. Рейхштейн (1897–1996) та Ф. Хенч (1896–1966) — за відкриття гормонів кори надниркових залоз, їх структури, біологічних ефектів і клінічного використання.

Видатний учений-ендокринолог Г. Сельє (1907–1982) першим довів адаптивне значення гормонів системи «гіпофіз — кора надниркових залоз», продемонстрував, що ендокринологія — це наука про гормональну регуляцію процесів життєдіяльності організму. Г. Сельє також автор вчення про стрес і загальний адаптаційний синдром. Слід зазначити, що в Інституті фізіології АН УРСР (м. Київ) В.П. Комісаренко зі співробітниками у 1935–1941 рр. досліджували гормони кори надниркових залоз, виділили речовину кортикотропін і створили органопрепарат спленін, який виявився ефективним при лікуванні токсикозу у вагітних, променевої хвороби, при онкоінтоксикаціях [10].

Нобелівська премія в 1965 р. була присуджена французьким ученим Ф. Жакобу, А. Львову та Ж. Моно за відкриття генетичного контролю синтезу ферментів і вірусів. Вони показали, як структурна генетична інформація керує хімічними процесами. Ці роботи мали важливе значення для розуміння порушень обміну речовин при ендокринних захворюваннях.

Ерл Уїлбур Сазерленд-молодший — американський фізіолог, лауреат Нобелівської премії з фізіології і медицини в 1971 році за відкриття, що стосуються механізмів дії гормонів.

Значним досягненням 70-х років ХХ ст. було відкриття гіпоталамічних гормонів, нейропептидів (ендорфінів, енкефалінів). Воно належить Р. Гіймен, Е. Шаллі, Р. Ялоу, які описали їх структуру, клінічні ефекти та радіологічні методи їхнього визначення, за що були в 1977 р. удостоєні Нобелівської премії.

Новим етапом розвитку ендокринології в Україні стало створення в 1965 р. Київського НДІ ендокринології та обміну речовин, директором якого було призначено академіка В.П. Комісаренка. На сьогодні це ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України імені В.П. Комісаренка». Основними напрямками діяльності інституту було вивчення механізмів дії гормонів, синтезу та дії блокаторів гормонів, порушення обміну речовин. За створення хлоридату (інгібітора функції кори надниркових залоз), розробку методів лікування хвороби Іценка — Кушинга (1976), впровадження в широку практику методів діагностики та хірур-

гічного лікування захворювань ендокринних залоз (1968), вивчення впливу аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) на розвиток раку ЩЗ (2007) вчені інституту були нагороджені державними преміями України [11–13].

Внаслідок аварії на ЧАЕС різко зросла частота злоякісного переродження ЩЗ у дітей і підлітків у регіонах, що зазнали радіонуклідного забруднення. При цьому 60 % випадків захворювання було виявлено в п'яти найбільш забруднених радіоактивним йодом областях України: Київській, Чернігівській, Житомирській, Черкаській і Рівненській. Як відомо, лікування такої патології полягає в тиреоїдектомії з подальшою пожиттєвою супресивною терапією левотироксином [11]. Після аварії на ЧАЕС в Україні різко зросла потреба в синтетичних тиреоїдних гормонах, їх імпорт не задовольняв усіх потреб населення. Вчена рада Інституту ендокринології та обміну речовин (м. Київ) в 1986 році постановила організувати їх виробництво в Україні. За короткий час був розроблений новий метод їх синтезу (відомі способи синтезу тиреоїдних гормонів через певні технічні причини було неможливо реалізувати). Новий метод полягав у взаємодії йодонієвих солей із похідними тирозину. Серед йодонієвих солей найбільш доступним є 4,4'-диметоксидифенілйодоній бромід, що утворюється при взаємодії анізолу з йодом у розчині концентрованих нітратної та сульфатної кислот із подальшим додаванням розчину бромистого натрію. Замість йоду можна використовувати йодид калію або натрію, п'ятиокис йоду або періодат натрію. Другий компонент — етиловий естер 3,5-дйод-N-ацетилтирозинову легко отримують при йодуванні тирозину йодом або йодохлором із подальшим ацилуванням і естерифікацією 3,5-дйодтирозинову.

При конденсації цих реагентів у присутності каталізатора порошку купрума утворюється відповідно дифеніловий етер тирозину, який гідролізують і йодують (Я. Бальон, уродженець Буковини, 1987). За цією схемою організовано виробництво тироксину в Україні на ПАТ «Фармак» (м. Київ), і він випускається до цього часу [14].

Сучасна ендокринологія суттєво розширила свої межі, уявлення про гормони також значно розширилися. Критеріям визначення, які запропонував Е. Стерлінг у 1902–1905 р., відповідають вже не тільки класичні гормони, а й деякі складові імунної системи, зокрема інтерлейкіни та цитокіни. Сьогодні класичне визначення гормонів має право на існування, оскільки не суперечить сучасним поглядам, однак воно має бути уточнено в силу наступних причин.

Доведено, що місцем синтезу гормонів може бути не тільки залоза внутрішньої секреції, а й спеціалізовані клітини, розташовані дифузно в різних тканинах і органах. Наприклад, адипоцити є місцем утворення лептину, естрогенів, адипонектину, резистину; клітини головного мозку здатні синтезувати естрогени, нейростероїди.

Безліч гормоноподібних сигналів надходить від клітин, що знаходяться в безпосередній близькості

від клітини-мішені. Іноді навіть клітина, що синтезує гормон, може бути клітиною-мішенню для цієї речовини (паракринний і аутокринний механізми регуляції). Дуже важливу регуляторну роль відіграють такі прості метаболіти, як іони кальцію, жовчні кислоти тощо.

Клітинні рецептори, що знаходяться на клітинній мембрані у великій кількості, часто не виявляють тропності до будь-яких можливих гормональних чинників регуляції.

За класичною теорією, гормонопродуруючими є гіпоталамо-гіпофізарна система; епіфіз, ЩЗ і С-клітини; парашитоподібні залози; кора, мозкова речовина надниркових залоз; статеві залози; ендокринна частина підшлункової залози, тимус.

Згідно з сучасними підходами, інші органи та системи також здатні здійснювати гормональний вплив: печінка та клітини інших органів і систем (інсуліноподібні фактори росту, ангіотензиноген); шлунково-кишковий тракт (холецистокінін, ентерогастрин, гастрин, секретин, грелін, ентероглюкагон та ін.); нирки (еритропоетин, дигідрохолекальциферол), клітини ендотелію судин (ендотелін, адренomedулін); шкіра та молочні залози (паратирин); жирова тканина (лептин, резистин, адипонектин, вісфатин, естрон, естрадіол); головний мозок (нейропептиди, опіоїди, допамін та ін.); кісткова тканина (попередник фосфатоніну).

За хімічною структурою гормони класифікують на 4 групи біологічних сполук.

Гормони, що є похідними амінокислот, до яких належать похідні тирозину (тироксин, трийодтиронін, дофамін, адреналін, норадреналін); похідні триптофану (мелатонін, серотонін); похідні гістидину (гістамін).

Група білково-пептидних гормонів об'єднує гормони гіпофіза, підшлункової, парашитоподібних залоз, тимуса. Вони різні за розміром — від трьох (тиреолиберин) до 200 (соматотропін) амінокислотних залишків — і за будовою (мономерні чи димерні). Поліпептиди: глюкагон, кортикотропін, меланотропін, вазопресин, окситоцин, пептидні гормони шлунка і кишечника. Прості білки (протеїни): інсулін, соматотропін, пролактин, паратгормон, кальцитонін. Складні білки (глікопротеїди): тиреотропін, фолітропін, лютропін. Глікопротеїди складаються з α - та β -субодіниць, при чому саме β -субодіниця виявляє гормональну активність.

Стероїдні гормони є похідними пергідроциклопентанофанантрону — поліциклічного вуглеводню, що складається з трьох шестичленних та одного п'ятичленного вуглеводних кілець. Кортикостероїди (альдостерон, кортизол, кортикостерон); статеві гормони: андрогени (тестостерон), естрогени та прогестерон. Промисловий синтез цих гормонів описаний [4].

Похідні жирних кислот — арахідонова кислота та її похідні: простагландини (простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни) [15].

У 1933 р. було отримано біологічно активну речовину та встановлено, що вона стимулює гладку

мускулатуру й знижує артеріальний тиск. Згодом вона отримала назву «простагландин», оскільки вважали, що вона утворюється у передміхуровій залозі (glandular prostate). Будову простагландину було розшифровано тільки у 1962 р., а в 1968 р. здійснено його синтез. Сьогодні відомо декілька десятків простагландинів. Усі вони містять карбоксильну групу та 20 атомів карбону, мають у своєму складі циклопентанове кільце, тобто їх можна розглядати як похідні простанової кислоти, що містять від одного до трьох подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, одну або дві гідроксильні групи. Вважають, що простагландини регулюють обмін речовин у клітинах організму, тобто є «клітинними гормонами». Вони впливають на процеси згортання крові, пригнічують виділення шлункового соку, стимулюють скорочення гладкої мускулатури [4].

Гормони впливають на клітини-мішені як безпосередньо, так і шляхом послаблення продукції інших гормональних регуляторів. Тканини, чутливі до дії гормонів, містять специфічні для кожного гормона рецептори, що розпізнають гормон і зв'язують його з високим ступенем вибіркової та спорідненості. Окрім розпізнавання, гормональні рецептори сприяють накопиченню гормона в клітині, що має значення для реалізації їхньої дії. У хімічному відношенні рецептори — це білки, певні ділянки яких здатні утворювати нековалентні зв'язки з відповідним гормоном. Прояви гормональної активності можуть суттєво різнитися залежно від місця дії, що визначається особливостями структурно-функціональної організації клітин, тканин і органів. Це можна продемонструвати на дії стероїдних гормонів, зокрема естрадіолу. У матці він викликає гіпертрофію та гіперплазію ендометрія, стимулює васкулогенез; в яєчниках стимулює проліферацію гранульозних клітин фолікулів; у молочних залозах індукує ріст протока; у печінці стимулює утворення білків і тригліцеридів; гальмує резорбцію кісток; зумовлює відкладання жиру на тілі, особливо у жінок.

Гормони не тільки самостійно контролюють фізіологічні процеси, а й виконують пермісивну функцію стосовно інших гормонів, тобто створюють передумови для повноцінної їх дії. Виявлено пермісивну дію інсуліну, глюкостероїдів, тироксину щодо стимулюючого впливу естрадіолу, пролактину і прогестерону на розвиток молочних залоз.

На сьогодні сформувалася концепція про тріаду «гормон — ген — фермент» як основну модель дії гормонів. Індукована гормонами активація генів призводить до утворення в клітині, окрім ферментів, інших структурних та функціональних білків — інгібіторів, активаторів ферментів, мембранних іонних каналів тощо. Цю концепцію можна продемонструвати на синтезі стероїдних гормонів, які утворюються з холестеролу, що синтезується у клітинах з ацетату або надходить з крові. Під впливом специфічних естераз відбувається гідроліз естерних сполук холестеролу з жирними кислотами, після чого вільний холестерол проникає до мітохондрій. Фермент десмолаза, фіксований на внутрішніх

мембранах мітохондрій, відокремлює від побічного ланцюга холестеролу ізокапроновий альдегід. Залишок молекули холестеролу — прегненолон (C_{21} -стероїд) — виходить з мітохондрії та використовується клітиною як ключовий субстрат для подальших хімічних перетворень, що завершують утворення кортикостероїдів, естрогенів, андрогенів, гестагенів [16].

Відкриття гормональних рецепторів і дослідження їхньої ролі в регуляції процесів життєдіяльності за умов норми і патології дали змогу створити блокатори та стимулятори цих рецепторів. Прикладом можуть бути блокатори андрогенів, тобто сполуки з антиандрогенною активністю, що на рецепторному рівні здатні блокувати специфічну дію чоловічих статевих гормонів в організмі.

Відомо, що антиандрогенна активність притаманна природним стероїдам (естрогени, прогестини), але застосовувати їх як антагоністи андрогенів заважає прояв їх основних гормональних властивостей. Антиандрогенна активність була виявлена у серії синтетичних похідних прогестерону (ципротерон, ципротерону ацетат). У Київському НДІ ендокринології та обміну речовин у 80-х роках минулого століття внаслідок інтенсивного пошуку серед сполук нестероїдної природи було синтезовано препарат ніфтолід-4-нітро-3-трифторметилізобутиранілід. Цей препарат під назвою флутафарм впроваджений у практику охорони здоров'я для лікування андрогенозалежних захворювань — пухлин передміхурової залози, гірсутизму, акне. Розроблено промисловий синтез препарату й організовано його випуск ПАТ «Фармак» [17–19].

Сучасні методики лікування ендокринних захворювань є результатом плідної праці багатьох науковців, дослідників, лікарів. Накопичені знання дозволяють контролювати перебіг ендокринних захворювань, уникати ускладнень і забезпечувати пацієнтам гідну якість життя. Основа сучасної ендокринології — високотехнологічні біохімічні тести й гормональні препарати останнього покоління. Нові технології широко використовуються і в діагностиці — магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія, радіоімунний і молекулярно-генетичний аналіз. Досягнення в цій галузі медицини дозволяють виявляти захворювання у дорослих і дітей на ранніх стадіях та проводити їх лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Tronko MD, Bodnar PM, Komisarenko YuI. *Istoriya rozvittu endokrinologii v Ukraini [History of Endocrinology in Ukraine]*. Kyiv: Zdorov'ya; 2004. 68 p. (In Ukrainian).
2. Bodnar PM. *Endokrinologija [Endocrinology]*. Kyiv: Zdorov'ya; 2003. 512 p. (In Ukrainian).
3. Zak KP, Popova VV. *The prediction of type 1 diabetes development and diagnosis of its asymptomatic phase using autoantibodies to human islets of Langerhans long before the onset*

of the disease. Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskii Zhurnal. 2016;7(79):11-21. (In Russian). doi: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86414.

4. Isaak OD, Balion YaG, Isaak VO. *Himija prirodniy spulok [Chemistry of natural connections]*. Lugansk: NoulIdzh; 2012. 756 p. (In Ukrainian).

5. Balion YaG, Simurov OV, Samson OYa. *General principles of creation of medicinal facilities. Influence of some elements and basic functional groups on biological activity of compounds. Naukoviy Visnik Chernivetskogo Universitetu. 2015;768:58-64. (in Ukrainian).*

6. Balion YaG, Simurov OV, Brobarets VS, et al. *New approach to the synthesis of 3,5,3'-triiod-4'-hydroxyphenyl acid. Zhurnal farmacevtichnoi ta organichnoi himii. 2005;3(11):48-51. (In Ukrainian).*

7. Balion YaG, Simurov OV. *Thyroid hormones production. Zhurnal farmacevtichnoi ta organichnoi himii. 2004;2(6):48-51. (in Ukrainian)*

8. Kravchenko V.I. *Chornobyl accident and iodine deficiency as risk of thyroid pathology factors in population of the affected regions of Ukraine. Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskii Zhurnal. 2016;2(74):13-20. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.2.74.2016.70911.*

9. Karachentsev YuI. *Main ways of development of the Ukrainian scientific and Research Institute of pharmacotherapy of endocrine disease during 80 yers (1919-1999). Endokrinologiya. 1996;1(1):25-31. (In Ukrainian).*

10. Komisarenko VP. *Some conclusions of development of endocrinology in Ukraine. Fiziologichniy zhurnal. 1967;5:189-200. (In Ukrainian).*

11. Tronko ND, Komisarenko IV, Kovalenko AE, Omelchuk AV. *Papillary thyroid carcinoma in Ukraine in the period after Chernobyl accident. Endokrinologiya. 2011;16(1):4-12. (In Ukrainian).*

12. Komisarenko VP, Reznikov AG. *Ingibitory funkcii kory nadpochechnikov [Inhibitors of adrenal function]*. Kyiv: Zdorov'ya; 1972. 374 p. (In Russian).

13. Balion YaG. *Pharmacotherapy of adrenal pathology. Zhurnal organichnoyi ta farmatsevtichnoyi himiyi. 2009;10(37):19-29. (In Ukrainian).*

14. Balion YaG, Korpachev VV. *Some researches in creation of medicinal facilities for treatment of endocrine pathology. Endokrinologiya. 1996;1(1):25-31. (in Ukrainian).*

15. Reznikov A.G. *V mire gormonov [In the world of hormones]*. Kyiv: Naukova dumka; 1985. 165 p. (In Russian).

16. Tronko MD, Komisarenko IV, Balion YaG. *Inhibitors of adrenal hormones and their applications in clinical practice. Zhurnal AMN Ukrayini. 2010;16(2):271-278. (In Ukrainian).*

17. Reznikov AG, Varga SV. *Antiandrogenes. Problemy endokrinologii. 1979;23(2):79-86. (In Russian).*

18. Balyon YaG, Varga SV, Reznikov AG. *Synthesis and antiandrogenic activity of substituted for karboksanilides. Himicheskij farmacevticheskij zhurnal. 1987;6:681-5. (In Russian).*

19. Balyon YaG, Simurov OV, Simurov NV. *Synthesis and androgenic activity of N-arilamides of carboxylic acids. Zhurnal organichnoyi ta farmatsevtichnoyi himiyi. 2008;7(28):41-6. (In Ukrainian).*

Отримано 08.05.2017 ■

Тронько Н.Д.^{1,2}, Бальон Я.Г.¹, Самсон О.Я.^{1,2}

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Исторические аспекты развития эндокринологии

Резюме. В работе приведены факты становления медицины как науки с акцентом на развитие эндокринологии. В историческом плане выяснена роль исследований иностранных и отечественных ученых Украины и их вклад в развитие химии гормонов. Показана роль учебных заведений, академий в формировании мировоззрения будущих ученых, продвижении передового опыта. В статье показано, как постепенно накапливались знания по медицине: описание клинических проявлений, определение лабораторных различий. Возможность предоставления человеку с эндокринным заболеванием патогенетически

обоснованного лечения появилась в большинстве случаев только после развития промышленного синтеза гормональных препаратов. Работа многих ученых отмечена Нобелевской премией за достижения в области медицины и физиологии. Приведены определение понятия «гормон», классификация, места биосинтеза, особенности секреции, промышленный синтез некоторых из гормонов и сфера использования. Особое внимание уделяется описанию новых методов синтеза тироксина, флутафарма и других веществ. **Ключевые слова:** эндокринология; гормон; история; биосинтез; регуляция

M.D. Tronko^{1,2}, Ya.H. Balon¹, O.Ya. Samson^{1,2}

¹State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Historical aspects of endocrinology development

Abstract. The historical data on the development of medicine as a science, with an emphasis on aspects of the endocrinology, are given in this paper. The role of Ukrainian and foreign scientists and their contribution to the development of the chemistry of hormones has been clarified in a historical context. The role of schools, academies in shaping the outlook of future scientists and the promotion of best practices is shown. The article shows how the knowledge of medicine was gradually accumulated: clinical manifestations, definition of laboratory differences. The ability to provide pathogenetic treatment to the patient

with endocrine disease was possible in most cases only after the industrial synthesis of hormones. The works of many scientists were awarded the Nobel Prize in medicine and physiology. The definition of "hormone", classification, place of biosynthesis, particularly of the secretion, the industrial synthesis of some of them and the scope of use are presented. Special attention is paid to the description of new methods of synthesis of thyroxine, flutapharm and other substances. **Keywords:** endocrinology; hormone; history; biosynthesis; regulation