

В наши дни в одну из самых бурно развивающихся разделов биохимической науки превратилась эндокринология. Это объясняется тем, что гормоны относятся к биологически активным веществам, определяющим состояние физиологических функций целостного организма, макро- и микроструктуру органов и тканей, а также скорость протекания биохимических процессов. Гормоны - это вещества органической природы, вырабатываемые в специализированных клетках желез внутренней секреции, поступающие в кровь и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции. Гормонам принадлежит одно из главных мест в механизмах саморегуляции, при помощи которых живые организмы обладают удивительной способностью сохранять постоянство внутренней среды - гомеостаз. У всех высших животных координировано протекают все биологические процессы не только в целостном организме, но и в микропространстве отдельной клетки и даже в отдельном субклеточном образовании, что определяется нейрогуморальными механизмами, сложившимися в процессе эволюции. При помощи этих механизмов организм воспринимает разнообразные сигналы об изменениях в окружающей и внутренней средах, и тонко регулирует интенсивность процессов обмена. В регуляции этих процессов, в осуществлении последовательности протекания множества реакций, гормоны занимают промежуточное звено между нервной системой и действием ферментов, которые регулируют скорость обмена веществ. В настоящее время доказано, что гормоны вызывают либо быструю ответную реакцию, повышая активность предобразованных, имеющих в тканях ферментов (это свойственно гормонам пептидной и белковой природы), либо медленную реакцию, связанную с синтезом ферментов (что характерно для стероидных гормонов). Стероидные гормоны оказывают влияние на генетический аппарат клетки, вызывая синтез соответствующей мРНК, которая, поступив в рибосому, служит матрицей для синтеза молекулы белка - фермента. Предположительно, и другие гормоны, имеющие белковую природу, опосредованно через фосфорилирование белков могут оказывать влияние на гены, контролируя тем самым скорость синтеза соответствующих ферментов. Таким образом, любые нарушения синтеза или распада гормонов, вызванные разнообразными причинами, включая заболевания эндокринных желез (состояние гипо- или гиперфункции) или изменения структуры и функций рецепторов и внутриклеточных посредников, приводят к изменению нормального синтеза ферментов и соответственно к нарушению метаболизма. Учение о гормонах выделено в самостоятельную науку - эндокринологию, которая изучает химическую структуру гормонов, образующихся в железах внутренней секреции, зависимость между структурой и функцией гормонов, молекулярные механизмы действия, а также физиологию и патологию эндокринной системы [1]. В наши дни эндокринология является одной из самых бурно развивающихся разделов биологической науки, имеющей

свои цели и задачи, специфические методологические подходы и методы исследования. В более широком понимании эндокринология - это наука о гуморальной интегративной системе организма. Она одна из самых интенсивно развивающихся отраслей клинической и теоретической медицины. Достаточно сказать, что каждая пятая Нобелевская премия по медицине присуждалась за работы в области эндокринологии. В настоящее время учреждены специализированные научно-исследовательские институты, лаборатории, издаются научные журналы, созываются международные конференции, симпозиумы и конгрессы, посвященные проблемам эндокринологии. В 1855 г. Т.Аддисон впервые описал бронзовую болезнь, связанную с поражением надпочечников и сопровождающуюся специфической пигментацией кожных покровов. К этому времени и относится зарождение науки об эндокринных железах и гормонах. Термин «гормон» (от греч. *hormao* - побуждаю) был введен в 1905 г. У.Бейлиссом и Э.Старлингом при изучении открытого ими в 1902 г. гормона секретина (вырабатывается в двенадцатиперстной кишке и стимулирует выработку сока поджелудочной железы). К настоящему времени известно более сотни различных веществ, наделенных гормональной активностью, синтезирующихся в железах внутренней секреции и регулирующих процессы обмена веществ. Гормоны обладают следующими специфическими особенностями биологического действия: 1) гормоны проявляют свое биологическое действие в ничтожно малых концентрациях (от  $6 \cdot 10^{-10}$  до  $10^{-12}$  М); 2) гормональный эффект реализуется через белковые рецепторы и внутриклеточные вторичные посредники (мессенджеры); 3) гормоны, не являясь ни ферментами, ни коферментами, в то же время осуществляют свое действие путем увеличения скорости синтеза ферментов или изменения скорости ферментативного катализа; 4) действие гормонов в целостном организме определяется в известной степени контролирующим влиянием ЦНС; 5) железы внутренней секреции и продуцируемые ими гормоны составляют единую систему, тесно связанную при помощи механизмов прямой и обратной связей [1]. В специализированных, чувствительных рецепторах под влиянием разнообразных внешних и внутренних раздражителей возникают импульсы, которые затем поступают в ЦНС, оттуда в гипоталамус, где синтезируются первые биологически активные гормональные вещества, оказывающие «дистантное» действие - это рилизинг-факторы. Особенность рилизинг-факторов заключается в том, что они не поступают в общий ток крови, а через портальную систему сосудов достигают специфических клеток гипофиза, при этом стимулируя (или тормозя) биосинтез и выделение тропных гормонов гипофиза, которые с током крови достигают соответствующей эндокринной железы и способствуют выработке необходимого гормона. Этот гормон затем оказывает действие на специализированные органы и ткани (органы-мишени), вызывая соответствующие химические и физиологические ответные реакции целостного

организма. Имеются бесспорные доказательства того, что почти все заболевания желез внутренней секреции развиваются в результате нарушения молекулярных механизмов регуляции процессов обмена, вызванных недостаточным или, наоборот, избыточным синтезом соответствующих гормонов в организме человека. Еще полвека назад развитие у человека эндокринного заболевания воспринималось почти как приговор, тогда как сейчас многие из них, благодаря современным методам лечения и контроля позволяют пациенту жить абсолютно полноценной жизнью, выбирать профессию в соответствии со своими интеллектуальными и психологическими особенностями, иметь семью и здоровых детей. Поэтому ни у кого не вызывают сомнений те громадные достижения клинической эндокринологии, которые ярко проявились в последние годы. Уже очевидно, что без знаний основ эндокринологии не состоится ни один медик, ни один врач, ни одной специальности. Это определяется не только огромной, порой эпидемической распространенностью эндокринопатий, но и тем, что многие эндокринологические проблемы распространяются далеко за пределы патологии семи классических эндокринных желез. Так, врачи практически всех специальностей используют гормонотерапию, а многие медицинские дисциплины в их современном виде при ближайшем рассмотрении, по сути, оказываются ни чем иным, как отдельной отраслью эндокринологии. Почти все известные гормоны имеют выясненную в деталях химическую природу и хотя химические наименования гормонов точно отражают их химическую структуру, но, тем не менее, они очень громоздкие. Поэтому чаще применяют тривиальные названия гормонов. Принятая номенклатура указывает на источник гормона (например, инсулин - от лат. *insula* - островок) или отражает его функцию (например, пролактин, вазопрессин). Также и в отношении классификации гормонов: гормоны классифицируют в зависимости от места их природного синтеза, в соответствии с которым различают гормоны гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, половых желез и др. Одной из важнейших для нормальной жизнедеятельности организма человека эндокринных желез является деятельность гипофиз-зависимой железы - надпочечника. Надпочечник - парная железа внутренней секреции, расположенная в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почки. Состоят надпочечники из двух морфофункционально самостоятельных эндокринных желез - мозгового и коркового веществ, имеющих различное эмбриональное происхождение. Мозговое вещество относится к хромаффинной, или адреналовой системе и вырабатывает гормоны, которые считаются производными аминокислот. Корковое вещество дифференцируется из интерреналовой ткани, которая представляет собой часть мезодермы, расположенной между двумя первичными почками и секреторирует гормоны стероидной природы. (Мозговое вещество имеет общее происхождение с

нервной системой, развиваясь из симпатобластов, которые, выселяясь из симпатического ствола, внедряются в интерреналовое тело) [2]. В коре надпочечника, на долю которой приходится 80-90 % ткани всего органа, выделяют три зоны. Под капсулой располагается клубочковая зона, секретирующая альдостерон. К ней прилежит пучковая зона, основными продуктами которой являются глюкокортикоидные гормоны. Самая внутренняя зона - сетчатая, которая в основном секретирует андрогены. К настоящему времени из коркового вещества надпочечников человека выделено около 50 различных соединений, которые имеют общее название «кортикоиды» или «кортикостероиды». Общее число всех стероидов, которые синтезируются в надпочечниках, приближается к 100, однако биологической активностью обладают не все из них. Стероидные гормоны практически не накапливаются в клетках коры надпочечника, а сразу поступают в кровь по мере синтеза. В зависимости от характера биологического эффекта гормоны коркового вещества надпочечников условно делятся на глюкокортикоиды (это кортикостероиды, оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот), минералокортикоиды (это кортикостероиды, оказывающие преимущественное влияние на обмен солей и воды) и андрогены. К первым относятся кортикостерон, кортизон, гидрокортизон (кортизол), 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон, ко вторым - дезоксикортикостерон и альдостерон. Главными надпочечниковыми андрогенами являются дегидроэпиандростерон (ДЭА) и андростендион. В основе структуры всех этих гормонов, так же как и в основе строения холестерина, эргостерина, желчных кислот, витаминов группы D, половых гормонов и ряда других веществ, лежит конденсированная кольцевая система циклопентанпергидрофенантрена. Общим в строении для гормонов коркового вещества надпочечников, которые наделены биологической активностью, является наличие 21 углеродного атома, вследствие чего все они являются производными прегнана. Кроме того, для всех биологически активных гормонов коркового вещества надпочечников характерны следующие структурные признаки: наличие двойной связи между 4-м и 5-м углеродными атомами, кетонной группы (C=O) у 3-го углеродного атома, боковая цепь (-CO-CH<sub>2</sub>-OH) у 17-го углеродного атома. У человека (и большинства животных) наиболее распространены пять гормонов коркового вещества надпочечников. Кроме того, в надпочечниках открыты неспецифические, т.е. несвойственные данной ткани половые гормоны - андро- и эстрокортикостероиды. Кортикостероиды, как и другие стероидные гормоны, синтезируются из холестерина. Первой реакцией в синтезе стероидных гормонов является конверсия холестерина (С 27-стероид) в прегненолон (С 21-стероид) путем отщепления 6-й углеродной группы ферментным комплексом, катализирующим его, обозначается как P450<sub>scs</sub>, т.е. фермент отщепления боковой цепи, или 20,22-десмолаза. В дальнейшем происходит

последовательное гидроксирование стероидного ядра с образованием большого числа стероидных гормонов [2]. Точно также стероидогенез происходит в яичках и яичниках. Специфика стероидогенеза определяется различной экспрессией в этих органах генов гидроксилаз. Так, в клубочковой зоне отсутствует фермент P450c17, что делает невозможным синтез в ней кортизола и андрогенов. Фермент P450c11 присутствует только в клубочковой зоне, что делает невозможным синтез альдостерона в пучковой и сетчатой зонах. В функциональном плане кора надпочечника может быть разделена на две части: АКТГ (адренокортикотропный гормон) - независимую клубочковую зону и зависимые от АКТГ пучковую и сетчатую зоны. Секреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников регулируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон, автономно от эффектов АКТГ аденогипофиза. АКТГ влияет только на начальные стадии биосинтеза минералокортикоидов. При выпадении секреции АКТГ клубочковая зона, функционирующая автономно (в отличие от пучковой и сетчатой), атрофии не подвергается. Именно с этим связано более мягкое течение вторичной надпочечниковой недостаточности по сравнению с первичной, при которой разрушаются все зоны коры надпочечника [2]. Адренокортикотропный гормон (АКТГ), выделение которого регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ) по принципу отрицательной обратной связи, является основным секреторным и трофическим стимулятором для пучковой и сетчатой зон, являющихся частью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Суточная динамика плазменной концентрации кортизола определяется циркадным ритмом секреции АКТГ. Максимальных значений уровни обоих гормонов достигают к 6 часам утра, минимальных - в 20-24 часа. Предшественником АКТГ является крупный белок проопиомеланокортин (ПОМК), при расщеплении молекулы которого образуются АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон (МСГ) и  $\beta$ -липотропный гормон ( $\beta$ -ЛПГ). Установлено, что процесс стероидогенеза, как и нормальное гистологическое строение и масса надпочечников, регулируется АКТГ (адренокортикотропный гормон) гипофиза. В свою очередь синтез АКТГ в гипофизе, а значит, и кортикостероидов в корковом веществе надпочечников регулируется гипоталамусом, который в ответ на стрессовые ситуации секретирует кортиколиберин. Имеются доказательства быстрого (кратковременного) и медленного (хронического) действия АКТГ на надпочечники, причем в остром случае ткань железы отвечает кратковременным увеличением синтеза кортикостероидов, тогда как при хроническом воздействии АКТГ отмечается его трофический эффект, который сводится к стимулированию всех обменных процессов, обеспечивающих рост и размножение клеток железы, а также продолжительное увеличение секреции стероидных гормонов. Кроме того, действие АКТГ опосредовано через специфический рецептор и систему аденилатциклаза-цАМФ-протеинкиназа [1]. Экспериментально доказано

индуцирующее действие кортикостероидов на синтез специфических мРНК и соответственно синтез белка. Механизмы такого действия стероидов включают проникновение гормона вследствие легкой растворимости в жирах через липидный бислой клеточной мембраны, образование стероидрецепторного комплекса в цитоплазме клетки, последующее преобразование этого комплекса в цитоплазме, быстрый транспорт в ядро и связывание его с хроматином. [3] В этом процессе участвуют как кислые белки хроматина, так и непосредственно ДНК. В настоящее время разработана концепция о существовании в организме определенной последовательности механизма кортикостероидной регуляции обмена веществ: ГОРМОН ГЕН БЕЛОК (ФЕРМЕНТ). Биосинтез кортикостероидов включает последовательное ферментативное превращение холестерина (ола) в прегненолон, который является предшественником всех стероидных гормонов. Ферменты катализируют минимум две последовательные реакции гидроксилирования и реакцию отщепления боковой цепи холестерина. В качестве переносчика электронов участвует цитохром P450 в сложной оксигеназной системе, в которой принимают участие также электротранспортирующие белки, в частности это - адрендоксин и адрендоксинредуктаза. А дальше стадии стероидогенеза также катализируются сложной системой гидроксилирования, которая происходит в митохондриях клеток коры надпочечников. Глюкокортикоиды - оказывают разностороннее влияние на обмен веществ в разных тканях. Проявляя катаболическое действие, глюкокортикоиды в мышечной, лимфатической, соединительной и жировой тканях вызывают снижение проницаемости клеточных мембран и соответственно торможение поглощения глюкозы и аминокислот. В то же время в печени они оказывают противоположное действие. Конечным итогом воздействия глюкокортикоидов является развитие гипергликемии, обусловленной главным образом глюконеогенезом. Кроме того, механизм развития гипергликемии после введения глюкокортикоидов включает снижение синтеза гликогена в мышцах, торможение окисления глюкозы в тканях и усиление распада жиров, соответственно сохранение запасов глюкозы, так как в качестве источника энергии используются свободные жирные кислоты. Гормоны действуют на первую стадию передачи генетической информации - стадию транскрипции, способствуя синтезу мРНК, о чем свидетельствует доказанное индуцирующее действие кортизона и гидрокортизона на синтез в ткани печени некоторых белков-ферментов: триптофанпирролазы, тирозинтрансаминазы, серин- и треониндегидратаз и др. Минералокортикоиды - дезоксикортикостерон и альдостерон - регулируют главным образом обмен натрия, калия, хлора и воды; они способствуют удержанию ионов натрия и хлора в организме и выведению с мочой ионов калия. Ионы натрия и хлора обратно всасываются в канальцах почек в обмен на выведение других продуктов обмена, в частности мочевины. Наиболее активным минералокортикоидом среди других

кортикостероидов является альдостерон - он в 50-100 раз активнее дезоксикортикостерона по влиянию на минеральный обмен. Свое название он получил на основании наличия в его молекуле альдегидной группы у 13-го углеродного атома вместо метильной группы, как у всех остальных кортикостероидов. Период полураспада кортикостероидов составляет 70-90 минут. Кортикостероиды подвергаются или восстановлению за счет разрыва двойных связей (и присоединения атомов водорода), или окислению, которое сопровождается отщеплением боковой цепи у 17-го углеродного атома, причем в обоих случаях снижается биологическая активность гормонов. Образовавшиеся продукты окисления гормонов коркового вещества надпочечников называют 17-кетостероидами; они выводятся с мочой в качестве конечных продуктов обмена, а у мужчин являются также конечными продуктами обмена мужских половых гормонов. Определение уровня 17-кетостероидов имеет большое клиническое значение. В норме в суточной моче содержится от 10 до 25 мг 17-кетостероидов у мужчин и от 5 до 15 мг - у женщин. Их повышенная экскреция наблюдается, например, при опухолях интерстициальной ткани семенников, тогда как при других тестикулярных опухолях она нормальная. При опухолях коркового вещества надпочечников резко увеличивается экскреция 17-кетостероидов с мочой - до 600 мг в сутки. Простая гиперплазия коркового вещества приводит к умеренному повышению уровня кетостероидов в моче. Обычно пользуются раздельным определением  $\alpha$ - и  $\beta$ - 17-кетостероидов для дифференциальной диагностики опухолевой или простой гиперплазии. Пониженное выделение 17-кетостероидов с мочой отмечается, например, при евнухоидизме, гипофункции передней доли гипофиза. У мужчин экскреция 17-кетостероидов резко снижена (от 1 до 4 мг/сут) при аддисоновой болезни, а у женщин при этом заболевании она практически не наблюдается. Этот факт подтверждает положение, что 17-кетостероиды образуются не только из гормонов коркового вещества надпочечников, но и из мужских половых гормонов. При микседеме (гипофункция щитовидной железы) суточное количество экскретируемых 17-кетостероидов близко к минимальному уровню (2-4 мг). Однако, следует отметить, что хотя применение гормонов щитовидной железы и эффективно при лечении основного заболевания, все же они оказывают незначительное влияние на количество экскретируемых с мочой 17-кетостероидов [1]. В настоящее время гормоны коркового вещества надпочечников широко используются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов. Хотя применение кортизона с лечебной целью явилось следствием случайного наблюдения. Было замечено, что при беременности тяжесть симптомов ревматоидного артрита резко снижается, но все эти симптомы вновь появляются после родов. Оказалось, что во время беременности происходят ускорение секреции гормонов коркового вещества надпочечников и поступление их в кровь. Проведенное гистологическое исследование доказало резкое усиление роста и

пролиферации клеток коркового вещества [4]. Эти наблюдения и навели на мысль об использовании гормонов коркового вещества надпочечников, в частности кортизона, при лечении ревматоидных артритов. Результаты лечения оказались настолько эффективными, что в первые годы применения кортизона некоторые авторы наблюдали почти 100 % излечение артритов ревматического происхождения. Обладая противовоспалительной, антиаллергической и антииммунной активностью, глюкокортикоиды широко применяются при лечении таких заболеваний, как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, красная волчанка, пузырчатка, сенная лихорадка, различные аутоиммунные болезни, дерматозы и др. Однако длительное применение кортикостероидных препаратов может привести к серьезным нарушениям обменных процессов в организме. Таким образом, кора надпочечников является жизненно важным органом, и это определяет две основные функции: ÷ Альдостероном обеспечивается задержка в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. ÷ Глюкокортикоидами, основным представителем которых у человека является кортизол (гидрокортизон), обеспечивается адаптация организма к стрессовым факторам внешней среды (весь комплекс воздействий на организм: от инфекционных и травмирующих агентов до эмоциональных стрессов). Вообще, глюкокортикоиды оказывают на обмен веществ многостороннее действие. С одной стороны, активируя печеночный глюконеогенез, а с другой, стимулируя высвобождение аминокислот - субстратов глюконеогенеза из периферических тканей (мышечной, лимфоидной) за счет усиления катаболизма белков, глюкокортикоиды способствуют развитию гипергликемии и являются, таким образом, контринсулярными гормонами. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют гликогеногенез, что приводит к увеличению запасов гликогена в печени. Глюкокортикоиды влияют и на жировой обмен, что обусловлено их способностью усиливать липолитическое действие катехоламинов и гормона роста. Избыточное количество глюкокортикоидов стимулирует липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез - в других (лицо, туловище) и приводит к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме. В целом глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболическое - в других органах, включая мышцы, жировую, лимфоидную ткани, кожу и кости. Тормозя рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена, глюкокортикоиды нарушают репаративную фазу воспалительного процесса. Несмотря на огромное разнообразие гормонов и гормоноподобных веществ, в основе биологического действия большинства из них лежат сходные, почти одинаковые фундаментальные механизмы, передающие информацию от одних клеток к другим. Направленность и тонкая регуляция процесса передачи информации обеспечиваются, прежде всего, наличием на поверхности клеток рецепторных

молекул (чаще всего белков), узнающих гормональный сигнал [5]. Этот сигнал рецепторы трансформируют в изменение концентраций внутриклеточных посредников, получивших название вторичных мессенджеров, уровень которых определяется активностью ферментов, катализирующих их биосинтез и распад. Рецепторы почти всех биологически активных веществ являются гликопротеинами. Причем «узнающий» участок рецептора направлен в сторону межклеточного пространства, в то время как участок, ответственный за сопряжение рецептора с эффекторной системой, находится внутри (в толще) плазматической мембраны. Общим свойством всех рецепторов является их высокая специфичность по отношению к одному определенному гормону (с константой сродства от 0,1 до 10 нМ). Кроме того, сопряжение рецептора с эффекторными системами осуществляется через G-белок, функция которого заключается в обеспечении многократного проведения гормонального сигнала на уровне плазматической мембраны. G-белок в активированной форме стимулирует синтез циклического АМФ (через аденилатциклазу), который запускает каскадный механизм активирования внутриклеточных белков [5]. Общим фундаментальным механизмом, посредством которого реализуются биологические эффекты «вторичных» мессенджеров внутри клетки, является процесс фосфорилирования - дефосфорилирования белков при участии широкого разнообразия протеинкиназ, катализирующих транспорт концевой группы от АТФ на ОН-группы серина и треонина, а в ряде случаев - тирозина белков-мишеней. Процесс фосфорилирования представляет собой посттрансляционную химическую модификацию белковых молекул, коренным образом изменяющую как их структуру, так и функции [1]. Итак, рассмотренные и проанализированные химическое строение, функции, пути биосинтеза и распада кортикостероидов позволяют сделать вывод об этих гормонах, как о жизненно необходимых для организма человека веществах. И, следовательно, о необходимости изучения химической природы кортикостероидов в частности, и гормонов в общем. К тому же, знания эти имеют огромное практическое значение, поскольку помимо состояний, сопровождающихся гипер- и гипофункцией, в патологии коры надпочечников в отличие от других желез внутренней секреции выделяется группа заболеваний, характеризующихся дисфункцией органа. При дисфункции коры надпочечников имеют место избыточная продукция одних гормонов и недостаточная других (гиперкортицизм, гипокортицизм, дисфункция коры надпочечников).