

ІСТОРІЯ ХІМІЧНОЇ НАУКИ

*Я. Г. Бальон¹, О. Я. Самсон^{1,2}, О. Д. Ісак³**¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ**²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ**³Інститут хімічних технологій Східноукраїнського університету імені В. Даля, м. Рубіжне*

УДК 577.12.615.357+577.175.8:572.175.8:612 616.31

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ГОРМОНАЛЬНОЇ ХІМІЇ

Сьогодні при лікуванні ендокринних захворювань лікарі-ендокринологи щоденно стикаються з проблемою гормонального балансу у пацієнтів. Термін «гормон» (від грецького *hormáo* – збуджувати, приводити в рух) був запропонований У. Бейлісом і Е. Стерлінгом у 1902 році. Гормони-це біологічно активні хімічні речовини, що виділяються залозами внутрішньої секреції у кров і впливають на організм в цілому або на певні органи і тканини-мішені (дистанційна дія). Сьогодні більш поширеним трактуванням поняття гормон є «сигнальні хімічні речовини, що виробляються клітинами тіла і впливають на клітини інших частин тіла». [1, 2]

На нашу думку, в курсі органічної хімії на хімічних та природних факультетах вищих навчальних закладів цьому класу органічних сполук приділяється недостатньо уваги. Ця стаття - спроба привернути увагу широкого кола читачів до універсальних регуляторів життєдіяльності організму людини - гормонів. Саме гормони регулюють фізичний розвиток, статеве дозрівання, овуляцію, обмін речовин та енергії, регулюють поведінку, систему імунітету, адаптацію до умов існування. 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.

Кожній людині притаманний гормональний баланс, порушення якого приводить до трагічних наслідків. Тому більш детальне ознайомлення з цим дивовижним класом органічних сполук – є викликом сьогодення.

Історія зародження хімії гормонів тісно пов'язана з історією розвитку ендокринної науки, медицини - витоки якої сягають сивої давнини.

Однією із важливих функцій гормонів є регуляція діяльності залоз внутрішньої секреції - перші натяки на це можна зустріти в роботах Гіппократа (460-377 до н.е.) і Галена (129-201) з Древньої Греції, Абу Алі Ібн Сіна (Авіценні) з Центральної Азії, П.Шичжєня (1512-1596) з Китаю та інших. "Канон лікарської науки" Ібн Сіна - описано підвищення апетиту, розвиток гангрен, наявність солодкої сечі у хворих на цукровий діабет. Він також наводить деякі дані про зоб. Парацельс (1498—1541) зробив спробу наукового обґрунтування органотерапії та сформулював принцип – "Лікуй подібне подібним". Перші зародки 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 в Київ медичні знання, ліки, нотатки з гори Афон і організував систему надання першої медичної допомоги. Найвідомішим фахівцем в медицині того часу був продовжувач справи Антонія – Агапіт Печерський (помер у 1095 р.). Він заснував першу терапевтичну школу на Русі. Відомо, що саме він народними засобами зцілив смертельно хворого Володимира Мономаха. Його онука Євпраксія Мстиславівна (1108-1172) з юних літ вивчала народну медицину, лікувала хворих, написала трактат «Мазі» - першу на Україні роботу з медицини, що складалася з п'яти розділів. Рукопис цього безцінного твору було знайдено наприкінці XIX століття у флорентійській бібліотеці Лоренцо Медичі. Отже, Київська Русь в XI-XII століттях 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 медицина і філософії. З 1478 р. працював викладачем в університеті м.Болоньє в Італії, згодом в 1480 р. був обраний ректором Болонського університету. Він розробляв і виготовляв ліки, був знавцем медицини. Його називали королівським лікарем Георгіусом зі Львова. В1999 р. йому поставили пам'ятник у м. Дрогобичі 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, яка була заснована у 1576 р. князем В.К.Острозьким. При академії була найпотужніша для того часу друкарня Івана Федорова, яка 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 100 її випускників стали відомими лікарями, серед них видатний акушер-гінеколог Н. Максимович-Амбодин, доктор медицини О. Шумлянський, який вперше 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), який стверджував, що кожний орган людини виділяє секрет, що 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 у 1849р. у своєму виступі перед Геттінгенським Королівським науковим товариством переконливо довів внутрішню секрецію статевих залоз шляхом ауто трансплантації статевих залоз у півнів. Тембр голосу, статевий інстинкт, бійцівські якості – наявність цих ознак дала можливість стверджувати, що статеві органи виділяють в 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 ввів в науку французький медик Клод Бернар (1813-1878). У 1869 році 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. В 1855 р. англійський лікар Т. Аддісон описав клінічні прояви хронічної недостатності наднирникових залоз. Сьогодні це захворювання називають хворобою Аддісона. В 1873 р. С.Гулл описав клініку мікседеми, а в 1886р.П.Марі- клініку акромегалії. Пізніше І. Сандрострьом (1880) і Є. Глей (1891) описали морфологію і фізіологію прищитоподібних залоз.

У другій половині XIX століття на Україні активно проводяться дослідження фізіології та патології залоз внутрішньої секреції. В 1859 р. Н.А. Хржонщевський захистив докторську дисертацію на тему «Про будову наднирникових 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», яка витримала 20 видань і була перекладена на 17 іноземних мов. Автор виклав власні дані про роль кори наднирникових залоз у регуляції обміну судинної та нервової систем, які отримали міжнародне визнання.

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

До 1922 р. цукровий діабет був невиліковним. В клініці Університету Торонто (Канада) таких хворих госпіталізували в загальну палату на 20-30 ліжок, де вони вмирили. У грудні 1921 р. військовий хірург, а потім - асистент кафедри анатомії та фізіології медичної школи Університету Торонто Фредерік Грант Бантінг з помічником, студентом-медиком Чарльзом Бестом, в лабораторії професора-фізіолога Університету Торонто Джона Маклеода виділили інсулін з 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 важкою формою цукрового діабету. Згодом інсулін був застосований для лікування інших пацієнтів з цукровим діабетом, які знаходилися в клініці університету Торонто. За відкриття інсуліну в 1923 р була присуджена Нобелівська премія з фізіології і медицини Фредеріку Бантінгу та Джону Маклеоду. Вчені розділили свій успіх з 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 1923р. в Харкові вперше в СРСР був отриманий інсулін по методиці Ф. Бантінга і 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 і додатковий дисульфідний зв'язок, завдяки якому утворюється петля у структурній молекулі та β ланцюг - з 30 амінокислот). В 1963-

1964 рр. були синтезовані обидва ланцюга інсуліну та показано, що інсулін людини і різних видів тварин відрізняються за будовою [1, 4].

Цукровий діабет - «неінфекційна епідемія» XXI століття. Сьогодні ця хвороба займає третє місце серед причин смертності у світі. Розповсюдженість та захворюваність на цукровий діабет зростають і загальне число хворих сягає понад 415 млн., до 2040 року очікується біля 650 млн., тобто кожний 10 чоловік планети буде хворіти на цукровий діабет. Згідно офіційним даним в Україні загальне число хворих на діабет складає 1,5 млн., дійсна кількість перевищує цю цифру що найменше вдвічі за рахунок не діагностованих та латентних форм діабету. Економічні затрати на лікування діабету колосальні тому профілактика та рання діагностика діабету дуже актуальні. [3]

Про існування йодовмісних сполук, які виробляє щитовидна залоза було відомо понад сотню років тому. Бауман в 1896 р. та Глей і Бурсе в 1900 р. шляхом кислотного і лужного гідролізу тканини щитовидної залози отримали речовину, яку назвали «йодотиронін» з вмістом йоду до 75%. Американський біохімік С. Кендал у 1913р запропонував витяжки з щитовидної залози використовувати при лікуванні гіпотиреозу та кретинізму, а в 1912р. виділив з лужного гідролізу тканини щитовидної залози індивідуальну речовину, яку назвав тироксином, але приписав їй неправильну структуру йодоподібного індолу. Пізніше в 1926-1927 рр. хімічна будова тироксину була встановлена Харінтоном і Баргером. Ще один гормон, названий трийодтироніном виділений у крові людини і щитовидній залозі бичка в 1951-1953 рр., який є більш активним ніж тироксин. Клітини щитовидної залози отримують йод з кровоносного русла, куди від потрапляє разом із їжею. Окислення йоду каталізує фермент - тиреопероксидаза. Щитовидна залоза - єдина тканина, здатна окислювати йод до стану з більш високою валентністю, що необхідно для синтезу тиреоїдних гормонів. Окислений йод, шляхом йодування тирозину, вбудовується в тиреоглобулін. Утворюються моноіодтиронін та діодтиронін. Щитовидна залоза синтезує та секретує L-тироксин, L-трийодтиронін, реверсивний (неактивний) трийодтиронін. Один з шляхів метаболізму L-тироксину призводить до утворення тетраіодтирооцтової кислоти і 3,5,3'- трийодтирооцтової кислоти. Остання була запропонована для супресивної терапії при диференційних карциномах щитовидної залози [5-7].

Щитовидна залоза людини в нормі секретує в середньому 70 мкг L-тироксину і 25 мкг L-трийодтироніну. 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.

Для нормального біосинтезу тиреоїдних гормонів необхідна наявність певної кількості йоду у ґрунті, ґрунтових водах та продуктах харчування. Йододефіцитні захворювання – це всі патологічні стани, що розвиваються в популяції внаслідок дефіциту йоду та яких можна запобігти достатнім споживанням цього елемента.

Загальна кількість осіб, які проживають у йододефіцитних регіонах становить 2 млрд. (майже 30 % населення планети) про це свідчать дані 12-го Міжнародного конгресу тиреоїдологів (Кіото, жовтень 2000 р.) та ВООЗ 2004 р. Серед них у 740 млн. діагностується зоб, в 11,2 млн. – кретинізм, у багатьох мільйонів людей спостерігаються легкі психомоторні порушення. Проблема йододефіциту є актуальною для більш ніж 140 країн світу.

Для всіх регіонів нашої країни характерна наявність легкого та помірного йодного дефіциту, через нестачу цього елемента. Несприятливу роль у цьому зіграли і значні зміни в режимі харчування: населення менше споживає морепродуктів і морської риби, м'яса і молочних продуктів, вміст йоду в яких достатньо високий.

Дефіцит йоду викликає психомоторні порушення, погіршення пам'яті і здібності до абстрактного мислення. Однією з рис, притаманних дітям із порушеннями функцій щитовидної залози, є відчуття тривожності, напруги, занепокоєння, заклопотаність та нервозність. У дітей з проявами субклінічного гіпотиреозу підвищений рівень нейротизму, що визначає схильність цих дітей до всіляких психологічних відхилень та невірноваженості нервово-психічної діяльності. Для дітей із зобом характерні емоційна лабільність і труднощі в придбанні шкільних навичок.

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

Визначними авторитетами у розробці методів хірургічного лікування захворювань щитовидної залози в Україні були В.А. Караваєв і М.М. Волков, в Росії - А.А. Бобров і А.В. Мартинов. Швейцарський

хірург Т. Кохер (1841-1917) зробив понад 5 тис. операцій на щитовидній залозі, ввів ряд нововведень за що у 1909 р. йому була присуджена Нобелівська премія [1].

Київський хірург І. Зав'ялов в експерименті довів життєву необхідність наднирникових залоз, описав симптоми дефіциту їх гормонів (1912). В 1919р. в Україні за ініціативи В. Данилевського організовано виробничий органотерапевтичний центр в м. Харків, який згодом переріс в Органо-Терапевтичний інститут, нині це 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 роки Нобелівська премія з фізіології і медицини вручалася 86 разів (в 1915-1918, 1921, 1925, 1940-1942 рр. вона не присуджувалася). Всього нею нагороджено 162 вчених - медиків, біологів, генетиків, з них 6 жінок. Наймолодшими на момент вручення премії лауреатами по фізіології і медицині були Ф. Бантінг - 32 р, Д. Ледербергом - 33 р і Д. Уотсон - 34 р. В віці 87 років отримали премію П. Роус та К. Фріш, в 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. Эрне і ін. В ряду 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 переднього гіпофізу в метаболізмі глюкози належить аргентинському фізіологу Б. Усаю (1887-1971). Ці дослідження були відзначені Нобелівською премією у 1947 році. Він розділив її з Г. Корі (1896-1957) та К. Корі (1896-1984), які вивчали біохімію глюкози та глікогену, розкрили механізми дії інсуліну. Нобелівська премія в 1950 р. була присуджена групі вчених Е. Кендалю (1886-1972), Т. Рейхштейну (1897-1996) та Ф. Хенчу(1896-1966) за відкриття гормонів кори надниркових залоз, їх структури, біологічних ефектів та клінічного використання.

Видатний вчений ендокринолог Г. Сельє (1907-1982) першим довів адаптивне значення гормонів системи « гіпофіз - кора наднирникових залоз», продемонстрував, що ендокринологія –це наука про гормональну регуляцію процесів життєдіяльності організму, автор вчення про стрес та 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 наднирникових залоз, виділили речовину - кортикотропін і створили органопрепарат спленін, який виявився ефективним при лікуванні токсикозу у вагітних, променевої хвороби, онкоінтоксикаціях.[10]

Нобелівська премія в 1965 р. була присуджена французьким вченим 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 визначне значення для розуміння порушень обміну речовин при ендокринних захворюваннях.

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

Значним досягненням 70-х років ХХ століття було відкриття гіпоталамічних гормонів, нейропептидів (ендорфінів, енкефалінів). Воно належить Р. Гіймену, Є. Шаллі, Р. Ялоу, які описали їх структуру, клінічні ефекти та радіологічні методи їх визначення, за що були в 1977р. нагороджені Нобелівською премією.

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. Нині 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 хлоридану- інгібітора функції кори наднирникових залоз, розробку методів лікування хвороби Іценко-Кушинга (1976), впровадження в широку практику методів діагностики та хірургічного лікування захворювань ендокринних залоз (1968), вивчення впливу аварії на ЧАЕС на розвиток раку щитовидної залози (2007) вчені інституту були нагороджені Державними преміями України.[11,12,13]

Внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС різко зросла частота злякисного переродження щитовидної залози у дітей та підлітків в регіонах, які 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. Лікування-хірургічне видалення щитовидної залози - тиреоїдектомія з наступною супресивною терапією L-тироксином протягом всього життя. [11] Після аварії на ЧАЕС в Україні різко зросла проблема в синтетичних тиреоїдних гормонах, їх імпорт не задовольняв потреби 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 ряд технічних причин було неможливо реалізувати). Новий метод полягав у взаємодії йодонієвих солей з похідними тирозину. Із йодонієвих солей найбільш доступною є 4,4'-диметоксидифенілйодоній бромід, який утворюється при взаємодії анізолу з йодом у розчині концентрованих нітратної та сульфатної кислот з наступним додаванням розчину бромистого натрію. Замість йоду можна використовувати йодид калію або натрію, п'ятиокис йоду або перйодат натрію. Другий компонент – етиловий естер 3,5-дйод-N-ацетилтирозину легко одержується при йодуванні тирозину йодом або йодохлором з наступним ацилуванням і етерифікацією 3,5-дйодтирозину.

При конденсації цих реагентів в присутності каталізатора порошку міді 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 значно розширилися. Критеріям визначення, які запропонував Е. Стерлінг у 1902р. відповідають вже не тільки класичні гормони, а і деякі складові імунної системи, зокрема інтерлейкіни та цитокіни. Класичне визначення гормонів на сьогоднішній день має право на існування, оскільки не суперечить сучасним поглядам, однак воно має бути уточнено:

1. Доведено, що місцем синтезу гормонів може бути не тільки залоза внутрішньої секреції, а і 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.

2. 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 і т.д.

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

За класичною теорією, гормонопродукуючими є: гіпоталамо-гіпофізарна система; епіфіз, щитовидна залоза і С-клітини; паращитовидні залози; кора, мозкова речовина наднирникових залоз; статеві залози; ендокринна частина підшлункової залози, тімус.

Згідно сучасним підходам, інші органи та системи також здатні здійснювати гормональний вплив:

- печінка і клітини інших органів і систем (інсуліноподібні фактори росту, ангіотензиноген);
- шлунково-кишковий тракт (холецистокінін, ентерогастрин, гастрин, секретин, грелін, ентероглюкагон і т.д.)
- нирки (еритропоетин, дигідрохолекальциферол)
- клітини ендотелію судин (ендотелін, адреномедулін);
- шкіра та молочні залози (паратирин);
- -жирова тканина (лептин, резистин, адипонектин, вісфатін, естрон, естрадіол);
- головний мозок – (нейропептиди, опіоїди, допамін та інш.);
- 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 гістидина (гістамін).

Білково-пептидні гормони - ця група об'єднує гормони гіпофіза, підшлункової, паращитовидних залоз, тімуса. Вони різні за розміром - від трьох (тироліберин) до 200 (соматотропін) амінокислотних залишків та за будовою (мономерні чи димерні). Поліпептиди: глюкагон, кортикотропін, меланотропін, вазопресин, окситоцин, пептидні гормони шлунку і кишківника. Прості білки (протеїни): інсулін, соматотропін, пролактин, паратгормон, кальцитонін; Складні білки (глікопротеїди): тиреотропін, фолітропін, лютропін. Глікопротеїди складаються з α та β - субодиниць, при чому саме β -субодиниця проявляє гормональну активність.

Стероїдні гормони є похідними пергідроциклопентанофенантрону - поліциклічного вуглеводню, який складається з трьох шестичленних та одного п'ятичленного вуглеводних кілець. Кортикостероїди

(альдостерон, кортизол, кортикостерон); статеві гормони: андрогени (тестостерон), естрогени і прогестерон. Промисловий синтез цих гормонів описаний.[4]

Похідні жирних кислот: Арахідонова кислоти та її похідні: простагландини (простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни). [15]

В 1933р. було отримано біологічно активну речовину, встановлено, що вона стимулює гладку мускулатуру та знижує артеріальний тиск. Згодом, вона отримала назву простагландин, оскільки вважали, що вона утворюється у передміхуровій залозі (glandular prostate). Будову простагландину було розшифровано тільки у 1962р., а в 1968р- 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 пропанової кислоти, що містить від одного до трьох подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, одну або дві гідроксильні групи. Сьогодні 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, що чутливі до дії гормонів містять специфічні для кожного гормона рецептори, які розпізнають гормон та зв'язують його з високим ступенем вибірковості та спорідненості. Окрім розпізнавання, гормональні рецептори сприяють накопиченню гормону у клітині, що має значення для реалізації їх 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 та органів. Це можна продемонструвати на дії стероїдних гормонів, зокрема, естрадіолу. У матці він викликає гіпертрофію та гіперплазію ендометрію, стимулює васкулогенез; в яєчниках стимулює проліферацію гранульозних клітин фолікулів; в молочних залозах індукує ріст протоки; 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, глюкокортикоїдів, 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 активності ферментів, мембранних іонних каналів тощо. Цю концепцію можна продемонструвати на синтезі стероїдних гормонів, які утворюються з холестеролу, який 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 (C₂₁-стероїд)- виходить з мітохондрії та використовується клітиною як ключовий субстрат для наступних хімічних перетворень, які завершають утворення кортикостероїдів, естрогенів, андрогенів, гестагенів.[16]

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

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

Випробувати блаженні хвилини тріумфу і радості, нестримних веселощів і захоплення, і просто відчувати «на повні груди» безтурботне щастя нам допомагає гормон ендорфін. Його роль в організмі воістину безцінна, оскільки він здатний навіть притупити почуття болю.

РЕЗЮМЕ

В даній роботі наведені історичні дані становлення ендокринології, як науки, з акцентом на аспекти хімії гормонів. В історичному плані з'ясована роль вітчизняних і іноземних вчених та їх внесок у розвиток хімії гормонів. Наведено визначення поняття «гормон», класифікація, місця біосинтезу, особливості секреції, промисловий синтез деяких із них та сфера використання.

РЕЗЮМЕ

В данной работе приведены исторические данные становления эндокринологии, как науки, с акцентом на аспекты химии гормонов. В историческом плане выяснена роль отечественных и зарубежных ученых и их вклад в развитие химии гормонов. Приведены определение понятия «гормон», классификация, места биосинтеза, особенности секреции, промышленный синтез некоторых из них и сфера использования.

SUMMARY

The historical data of the development of endocrinology as a science, with an emphasis on aspects of the chemistry of hormones are given in this paper. In the historical plan, the role of Ukrainian and foreign scientists and their contribution to the development of the chemistry of hormones has been clarified. The definition of the concept "hormone", classification, places of biosynthesis, features of secretion, industrial synthesis of some of them and sphere of use are given.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тронько М.Д. Історія розвитку ендокринології в Україні / М.Д. Тронько, М.М. Боднар, Ю.І. Комісаренко. – К.: Здоров'я, 2004. – 68 с.
2. Ендокринологія / за редакцією П.М. Боднара. – К.: Здоров'я, 2003. – 512 с.
3. Зак К.П. Предсказание развития сахарного диабета 1-го типа и диагностика его асимптомной фазы с помощью аутоантител к островкам Лангерганса поджелудочной железы у человека задолго до возникновения у него заболевания / К.П. Зак, В.В. Попова // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – №7 (79). – С.11-21.
4. Ісаак О.Д. Хімія природних сполук / О.Д. Ісаак, Я.Г. Бальон, В.О. Ісаак. – Луганськ: Ноулідж, 2012. – 756 с.
5. Бальон Я.Г. Загальні принципи створення лікарських засобів. Вплив деяких елементів та основних функціональних груп на біологічну активність хімічних сполук / Я.Г. Бальон, О.В. Сімуров, О.Я. Самсон // Науковий вісник Чернівецького університету. – Випуск 768: Хімія. – 2015. – С.58-64.
6. Бальон Я.Г. Нові підходи до синтезу 3,5,3'-триод-4'гідроксифеноксифенілоцтової кислоти / Я.Г. Бальон, О.В. Сімуров, В.С. Броварець // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2005. – Т.3, вип.3 (11). – С.48-51.
7. Бальон Я.Г. Синтез тиреоїдних гормонів / Я.Г. Бальон, О.В. Сімуров // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2004. – Т.2, вип.2 (6). – С.48-51.
8. Кравченко В.І. Чорнобильська аварія та йодна недостатність як фактори ризику тиреоїдної патології у населення постраждалих регіонів України / В.І. Кравченко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – № 2 (74). – С.13-20.
9. Караченцев Ю.І. Основні шляхи розвитку Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань за 80 років (1919-1999) / Ю.І. Караченцев // Ендокринологія. – 1996. – Т.1, №1. – С.25-31.
10. Комісаренко В.П. Деякі підсумки розвитку ендокринології на Україні / В.П. Комісаренко // Фізіологічний журнал. – 1967. – №5. – С.189-200.
11. Папиллярный рак щитовидной железы в Украине в период аварии на Чернобыльской АЭС / Н.Д. Тронько, И.В. Комиссаренко А.Е. Коваленко, А.В. Омельчук // Ендокринологія. – 2011. – Т.16, № 1. – С.4-12.
12. Комисаренко В.П. Ингибиторы функции коры надпочечников / В.П. Комисаренко, А.Г. Резников. – К.: Здоров'я, 1972. – 374 с.
13. Бальон Я.Г. Фармакотерапія патологічних станів надниркових залоз / Я.Г. Бальон // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т.10, вип.1(37). – С.19-29.
14. Бальон Я.Г. Деякі дослідження у створенні лікарських засобів для лікування ендокринної патології / Я.Г. Бальон, В.В. Корпачев // Ендокринологія. – 1996. – Т.1, №1. – С.25-31.
15. Резников А.Г. В мире гормонов / А.Г. Резников. – К.: Наукова думка, 1985. – 165 с.
16. Тронько М.Д. Інгібітори гормонування в надниркових залозах та їх застосування у клінічній практиці / М.Д. Тронько, І.В. Комісаренко, Я.Г. Бальон // Журн. АМН України. – 2010. – Т.16, №2. – С.271-278.
17. Резников А.Г. Антиандрогены / А.Г. Резников, С.В. Варга // Проблемы эндокринологии. – 1979. – Т.23, №2. – С.79-86.
18. Бальон Я.Г. Синтез и антиандрогенная активности замещенных карбоксанилидов / Я.Г. Бальон, С.В. Варга, А.Г. Резников / Хим.-фарм. журнал. – 1987. – №6. – С.681-685.
19. Бальон Я.Г. Синтез та андрогенна активність N-арилзаміщених амідів карбонових кислот / Я.Г. Бальон, О.В. Сімуров, Н.В. Сімурова // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2008. – Т.7, вип.4(28). – С.41-46.

Поступило до редакції 30.05.2017 р.