

Розвиток ідей О. О. Богомольця в галузі ендокринології

В. П. Комісаренко

В своїх статтях «Найближчі завдання наукової медицини» і «Шок як втома», опублікованих у 1944 р. (Медичний журнал АН УРСР, т. XIII), О. О. Богомолець зазначив, що вивчення механізму дії гормонів є одним з головних завдань сучасної ендокринології. До числа проблем, вивчення яких заслуговує великої уваги, він відніс питання про фізіологічне значення внутрішньої секреції коркової речовини надниркових залоз, необхідної для життя організму, але мало ще в той час вивченої. Таким чином, вивчення механізму дії гормонів кори надниркових залоз і з'ясування їх ролі в життєдіяльності організму О. О. Богомолець вважав одним з головних завдань ендокринології.

Численні дослідження вітчизняних і зарубіжних авторів багато в чому розв'язали поставлене О. О. Богомольцем завдання і підтвердили правильність його ідеї про велике фізіологічне значення коркової речовини надниркових залоз у різноманітних функціях організму. Завдяки досягненням сучасної ендокринології повністю підтверджений також один з важливих висновків О. О. Богомольця (дисертація, 1909) про те, що «секретом коркового шару надниркових залоз слід вважати ліпоїдну речовину, яка виявляється в залозистих клітинах цієї частини органу».

Слід також зазначити, що за останні десять років ендокринологія збагатилась рядом відкриттів в галузі відшукування нових синтетичних препаратів і екстрактів і вивчення їх фізіологічної дії на організм тварин і людини. Прогресу в справі одержання нових біологічно активних ендокринних препаратів сприяв швидкий розвиток в цей час стероїдної хімії.

Медицина тепер широко використовує для лікування ендокринних і деяких неендокринних захворювань багато стероїдних сполук, фізіологічна дія яких аналогічна дії статевих гормонів і гормонів коркової речовини надниркових залоз.

Відкриття гормонів кори надниркових залоз і вивчення механізму їх фізіологічної дії не тільки допомогло з'ясувати деякі сторони патогенезу надниркової недостатності і більш ефективно лікувати її, а й багато в чому змінило наші уявлення про функцію кори надниркових залоз і розширило наші знання про фізіологічну роль внутрішньої секреції коркової речовини надниркових залоз.

Останнім часом з коркової речовини надниркових залоз виділено велику кількість (30) сполук, проте тільки 7—8 з них мають фізіологічну активність. Одержані з кори надниркових залоз біологічно активні речовини за хімічною природою належать до стероїдних речовин. Вони являють собою очищені екстракти ліпоїдних речовин, які містять похідні циклопентанопергідрофенантрени.

Тепер вже добре відомий ряд виділених з кори надниркових залоз

або синтетично одержаних біологічно активних стероїдів, які за фізіологічною дією можна поділити на три групи. До першої групи, що впливає головним чином на водно-сольовий обмін, зокрема на обмін натрію і калію, належить дезоксикортикостерон. Хімічно він характеризується відсутністю кисню при 11-му атомі вуглецю у фенантроновому кільці. Оскільки речовини першої групи впливають головним чином на електроліти, їх називають ще мінералокортикоїдами.

Останнім часом з аморфної фракції екстракту кори надниркових залоз виділена нова речовина, названа альдостероном, або електрокортином, яка впливає на водно-сольовий обмін активніше, ніж дезоксикортикостерон. Встановлено, що альдостерон затримує натрій у адреналектомованих тварин в 30 раз сильніше і в п'ять раз активніше посилює виділення калію, ніж дезоксикортикостерон.

Альдостерон впливає на вуглеводний обмін в 30 раз активніше, ніж дезоксикортикостерон, але в три рази слабкіше, ніж кортизон. Він також слабкіше, ніж кортизон, діє на вміст еозинофілів у крові і кортикотропну реакцію гіпофіза у відповідь на різні напруження.

Друга група речовин впливає головним чином на обмін органічних речовин (вуглеводів, білків і жирів). До цієї групи стероїдів належать: кортикостерон, 11-дегідрокортикостерон, 17-оксикортикостерон (гідрокортизон), 17-окси-11-дегідрокортикостерон (кортизон) і 11-дезоксид-17-оксикортикостерон. Характерною для цієї групи речовин є наявність кисню при 11-му атомі вуглецю у фенантроновому кільці. Тому їм дали загальну назву 11-оксикортикостероїдів. За дією цих речовин на вуглеводний обмін їх називають також глюкокортикоїдами.

Припускають, що комплекс цих сполук у вигляді, в якому він міститься в секреті залози, біологічно активніший, ніж кожна сполука окремо або суміш виділених чи одержаних синтетично речовин. Особливої уваги з цієї групи речовин заслуговує гідрокортизон, а також препарат кортизон, вперше виділений з кори надниркових залоз у 1936 р. Кенделлем і названий комплексом Е. Тепер кортизон одержують синтетично і широко застосовують у лікувальній практиці.

В статті про наднирковий діабет О. О. Богомолець ще в 1938 р. висловив припущення, що коркова речовина надниркових залоз має істотне значення у фізіології і патології вуглеводного обміну. Гіпотеза Богомольця про зв'язок гормонів кори надниркових залоз з обміном вуглеводів тепер, у зв'язку з відкриттям глюкокортикостероїдів, повністю підтвердилась.

Можна вважати доведеним, що кортикостероїди — гормони другої групи кори надниркових залоз — справляють глибокий вплив на обмін вуглеводів і білків. Кортикостероїди збільшують вміст цукру в крові і відкладення глікогену в печінці і м'язах, посилюють перетворення молочної кислоти у глікоген печінки.

Кортикостероїди посилюють мобілізацію і розщеплення резервних білків до амінокислот і сприяють утворенню з безазотистих продуктів дезамінування амінокислот вуглеводів. Незалежно від того, чи інтенсифікують кортикостероїди процеси розщеплення білків чи обмежують їх синтез, в кінцевому підсумку амінокислоти, що утворились, після відповідного перетворення стають матеріалом для синтезу вуглеводів. У тварин з видаленими наднирковими залозами утворення вуглеводів з продуктів розпаду білків загальмовано через випадіння гормонів типу кортикостерону. Утворення вуглеводів у таких тварин відбувається в значній мірі з тих амінокислот, які надходять в організм з їжею. Тепер встановлено, що необхідна кількість білка, яка мобілізується для утворення глюкози під впливом кортикостероїдів, не забезпечується тільки

печінкою. Глікогеногенез за цих умов здійснюється за рахунок білків лімфоїдної і м'язової тканин.

Зміни в обміні білків і особливо вуглеводів під впливом кортико-стероїдів не можуть не впливати на м'язову діяльність організму. В результаті недостатчі в організмі кортико-стероїдів, як це буває при бронзовій хворобі у людини або експериментальній епінефректомії у тварин, виникають адинамія і гіпотонія. Введення активних кортикальних речовин посилює обмін вуглеводів і білків та поліпшує м'язову діяльність організму.

Зараз також встановлено, що стероїди другої групи кори надниркових залоз (гидрокортизон, кортизон) змінюють функціональний стан сполучної тканини при дії на організм різних подразників. Кортизон пригнічує алергічні реакції тканин, які відбуваються гіперергічно, і викликає різними причинами запальні процеси в тканинах. Вплив кортико-стероїдів на реактивність ретикулоендотеліальної системи зумовлений змінами проникності основної речовини сполучної тканини і судин.

Вказані зміни в реактивності сполучної тканини під впливом кортизону дали підставу для застосування його при захворюваннях, у патогенезі яких спостерігається порушення функції сполучної тканини (ревматичні процеси).

Вивченню ролі функціонального стану сполучної тканини в патогенезі багатьох захворювань, як відомо, О. О. Богомолець приділяв особливу увагу.

Третя група стероїдів, що містяться в корі надниркових залоз, за своєю структурою і біологічною активністю схожа з статевими гормонами жіночого і чоловічого типів; їх називають 17-кетостероїдами. Таким чином, з кори надниркових залоз виділяються речовина, схожа на утворений в жовтому тілі яєчника прогестерон, а також речовини з естрогенною і андрогенною активністю. Слід зазначити, що поділ стероїдів кори надниркових залоз на три групи умовний. Фізіологічний вплив гормонів кори надниркових залоз, особливо на обмін речовин, має багато спільного.

Крім синтетичних препаратів, з коркової речовини надниркових залоз виділені біологічно активні екстракти, які містять ряд стероїдних сполук, що мають комплексну дію. З серії кортикальних препаратів виявились ефективними кортин, кортикалін і кортикотонін.

Н. Б. Медведева одержала препарат з коркової частини надниркових залоз, який вона назвала кортикаліном. Кортикалін, за даними автора, значно знижує вміст цукру в крові кроликів не внаслідок збільшення споживання його тканинами, а завдяки посиленому синтезу в організмі глікогену. Кортикалін збільшує вміст енергетичних речовин в органах і тканинах, прискорює ресинтез глікогену. Така дія кортикаліну на вуглеводний обмін дала Н. Б. Медведєвій підставу назвати кортикалін «гормоном відпочинку».

Спираючись на результати вивчення функції надниркових залоз в Інституті клінічної фізіології АН УРСР, О. О. Богомолець в 1944 р. в статті «Шок як втома» висловив припущення про велике значення порушення функції кори надниркових залоз як можливої причини розладу внутріклітинного обміну речовин при адинамії, що розвивається при шоканих станах організму.

Явища різкої гіпотонії у хворих на бронзову хворобу, швидке і глибоке падіння кров'яного тиску у тварин після видалення надниркових залоз наводить на думку, що тканина інтерреналових залоз відіграє велику роль у функції кровообігу, секретуючи речовини, які самі по собі або в сполученні з іншими речовинами мають гіпертензивну дію. Вияв-

лення в надниркових залозах таких речовин доповнило б, з одного боку, наші знання про роль коркової речовини надниркових залоз у фізіології кровообігу; з другого боку, такі препарати можна було б використати для лікування зниженого кров'яного тиску при шоку і гіпотонії.

Вивчення протягом ряду років функції надниркових залоз дало нам змогу виділити фізіологічно активний препарат з надниркових залоз, який має властивість підвищувати артеріальний кров'яний тиск більш стійко і на триваліший час, ніж адреналін. Цей препарат названий нами кортикотоніном. Ми показали також принципову різницю в механізмі дії кортикотоніну і адреналіну.

Ми вивчали вплив кортикотоніну на: 1) кров'яний тиск нормальних тварин, 2) кров'яний тиск у тварин в стані шоку, 3) роботу ізолюваного серця теплокровних і холоднокровних, 4) коронарні судини і судини ізолюваного вуха кролика і кінцівки жаби, 5) ізолюваний відрізок кишечника, 6) трофічні процеси в серцевому і скелетному м'язах. Нарешті, ми випробували дію кортикотоніну, введеного разом з глюкозою, на серцево-судинну систему при експериментальному шоку у тварин і в умовах клініки. Вивчення біологічної дії кортикотоніну показало, що речовини з коркової частини надниркових залоз типу кортикотоніну впливають на серцево-судинну систему, підвищують її тонус і цим сприяють стійкому і тривалому підвищенню кров'яного тиску. Гіпертензивна дія кортикотоніну, особливо введеного разом з глюкозою, чітко проявляється при гіпертонії і шоківих станах. Зміни у морфологічному складі крові і обміні речовин, які ми спостерігали в наших дослідах під впливом кортикотоніну, можна пояснити наявністю в екстракті кортикостероїдів, дія яких на кров багато в чому схожа з дією кортизону.

Таким чином, кортикотонін містить комплекс речовин, в який входять в основному сполуки першої і другої груп кори надниркових залоз. Якщо в кортикотоніні і є сліди адреналіну або продуктів його обміну, то в такій кількості, яка в наших дослідах не впливала на рівень цукру в крові, не справляла сама по собі ніякого впливу на кров'яний тиск і не викликала змін формених елементів крові, характерних при введенні адреналіну.

Швидко і тривале підвищення кров'яного тиску, зміни в обміні речовин і картині крові під впливом кортикотоніну безперечно слід пояснити дією кортикальних речовин, не виключаючи можливої участі в цій дії слідів норадреналіну або продуктів обміну адреналіну. Незважаючи на різницю в хімічній структурі, гормони кори надниркових залоз діють не ізолювано один від одного. Треба думати, що найсильніший фізіологічний ефект справляють гормони надниркових залоз у певному комплексному сполученні.

Висновки

1. Клінічні спостереження й експериментальні дані вказують на важливе значення надниркових залоз у фізіології кровообігу. Явища сильної гіпотонії і адинамії у хворих при наднирковій недостатності, швидке і глибоке падіння кров'яного тиску у тварин після видалення надниркових залоз, особливо коркової їх частини, свідчать про те, що інтерреналові залози секретують речовини (скоріше комплекс речовин), які мають властивість підвищувати тонус серцево-судинної системи.

Недостатність цих речовин при порушенні функції надниркових залоз, як правильно припускав О. О. Богомолець, має велике значення в патогенезі гіпотонії і шоківих станів.

2. Нам вдалося виділити біологічно активний препарат з надниркових залоз, який ми назвали кортикотоніном.

Одержані в лабораторії ендокринних функцій Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР експериментальні дані показують, що кортикотонін підвищує артеріальний тиск у нормальних тварин. Особливо помітно кортикотонін підвищує кров'яний тиск, знижений в результаті травматичного шоку, введення гістаміну або гетерогенної крові. Відновлення до нормального рівня зниженого артеріального тиску під впливом кортикотоніну відбувається у шокових тварин повільніше і стійкіше, ніж при введенні адреналіну.

3. Кортикотонін посилює роботу серця *in situ* і ізольованого серця теплоріжних і холодокріжних тварин.

4. Кортикотонін звужує судини ізольованого вуха кролика і кінцівок жаби.

Вінцеві судини серця під впливом кортикотоніну розширюються.

5. Кортикотонін посилює скорочення ізольованого кишечника і збільшує амплітуду маятникоподібних рухів його.

6. На морфологічний склад крові і кровотворні органи кортикотонін діє як кортизон. Так, після введення кортикотоніну в крові тварин зменшується абсолютна кількість еозинофілів і лімфоцитів; особливо яскраво це виявляється в епінефректомованих тварин.

7. Тонізуючий ефект кортикотоніну на серцево-судинну систему, за даними наших досліджень, пов'язаний, в основному, з дією на судинні нервові пристосування і обмін речовин. Після введення препарату поліпшується обмін, підвищуються збудливість, провідність, скоротливість серцевого м'яза.

Дослідження нашої лабораторії показали, що кортикотонін збільшує споживання глюкози серцевим і скелетним м'язами, збільшує енергетичні ресурси в серці, скелетному м'язі і печінці нормальних тварин і особливо у тварин з наднирковою недостатністю.

8. Одержані нами дані про вплив кортикотоніну на енергетичні процеси дали змогу випробувати дію цього препарату в суміші з розчином глюкози на серцево-судинну систему при експериментальному гістаміновому і травматичному шоку у тварин, а також в клініці на хворих при гіпотоніях, що гостро розвиваються.

Наші дослідження показали, що кортикотонін, введений краплиним способом разом з глюкозою, відновлює знижений кров'яний тиск у шокових тварин ефективніше, ніж чистий кортикотонін.

9. Випробування кортикотоніну в хірургічній клініці Київського медичного інституту на 23 хворих при гострій гіпотонії привело до висновку, що кортикотонін у розчині глюкози є дуже ефективним гіпертензивним засобом при лікуванні шокових станів і має велике значення для хірургічної практики.

10. На підставі численних експериментальних досліджень і попереднього клінічного випробування ми вважаємо можливим рекомендувати кортикотонін з глюкозою для ширшого випробування в клініці при шокових станах, що гостро розвиваються, а також при гіпотоніях, в генезі яких має місце гіпофункція надниркових залоз.

11. Наші дослідження розширюють теоретичні уявлення про фізіологію надниркових залоз і вказують на істотне значення гормонів кори надниркових залоз в регуляції функції серцево-судинної системи.

12. Матеріали, наведені в цій праці, виправдали теоретичні припущення О. О. Богомольця про важливе значення гормонів коркової речовини надниркових залоз у патогенезі шокових станів.

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР,
лабораторія ендокринних функцій.

Развитие идей А. А. Богомольца в области эндокринологии

В. П. Комиссаренко

Резюме

Клинические наблюдения и экспериментальные данные указывают на важное значение надпочечных желез в физиологии кровообращения. Явления сильной гипотонии и адинамии у больных при надпочечниковой недостаточности, быстрое и глубокое падение кровяного давления у животных после удаления надпочечников, особенно корковой их части, свидетельствуют о том, что интерреналовые железы секретируют вещества (скорее комплекс веществ), обладающие свойством повышать тонус сердечно-сосудистой системы.

Недостаточность этих веществ при нарушении функции надпочечников; как правильно предполагал А. А. Богомольц, имеет большое значение в патогенезе гипотонии и шоковых состояний.

Нам удалось выделить биологически активный препарат из надпочечников, названный нами кортикотонин.

Накопленные в лаборатории эндокринных функций Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР экспериментальные данные по изучению действия кортикотонина показывают, что кортикотонин повышает артериальное давление у нормальных животных. Особенно заметно кортикотонин повышает кровяное давление, пониженное в результате травматического шока, введения гистамина или гетерогенной крови. Восстановление до нормального уровня пониженного артериального давления под влиянием кортикотонина происходит у шоковых животных более медленно и более устойчиво, чем при введении адреналина.

Кортикотонин усиливает работу сердца *in situ* и изолированного сердца теплокровных и холоднокровных животных и суживает сосуды изолированного уха кролика и конечностей лягушки.

Венечные сосуды сердца под влиянием кортикотонина расширяются.

Кортикотонин усиливает сокращение изолированного кишечника и увеличивает амплитуду маятникообразных его движений.

На морфологический состав крови и кроветворные органы кортикотонин действует подобно кортизону; так, после введения кортикотонина у животных понижается в крови абсолютное количество эозинофилов и лимфоцитов; особенно отчетливо это обнаруживается у эпинефректормированных животных.

Тонизирующий эффект кортикотонина на сердечно-сосудистую систему, согласно нашим исследованиям, в основном связан с действием кортикотонина на сосудистые нервные приборы и на обмен веществ. После введения препарата улучшается обмен веществ, повышаются возбудимость, проводимость, сократимость сердечной мышцы.

Исследования нашей лаборатории показали, что кортикотонин увеличивает потребление глюкозы сердечной и скелетной мышцами, повышает энергетические ресурсы в сердце, скелетной мышце и печени нормальных животных и особенно у животных с надпочечниковой недостаточностью.

Полученные нами данные о влиянии кортикотонина на энергетические процессы послужили основанием для испытания действия кортикотонина вместе с раствором глюкозы на сердечно-сосудистую систему при экспериментальном гистаминовом и травматическом шоке у животных, а также в клинике у больных с остро развивающимися гипотониями.

Наши исследования показали, что кортикотонин, введенный капельным способом вместе с глюкозой, восстанавливает пониженное кровяное давление у шоковых животных более эффективно, чем один кортикотонин.

Испытание кортикотонина в хирургической клинике Киевского медицинского института на 23 больных при острой гипотонии позволило прийти к заключению, что кортикотонин в растворе глюкозы является весьма эффективным гипертензивным средством при лечении шоковых состояний и имеет большое значение для хирургической практики.

На основании многочисленных экспериментальных исследований и предварительного клинического испытания мы считаем возможным рекомендовать кортикотонин вместе с глюкозой для более широкого испытания в клинике при остро развивающихся шоковых состояниях, а также при гипотониях, в генезе которых имеет место гипофункция надпочечников.

Наши исследования расширяют теоретические представления о физиологии надпочечных желез и указывают на существенное значение гормонов коры надпочечников в регуляции функции сердечно-сосудистой системы.

Приведенные в настоящей работе данные оправдали теоретические предположения А. А. Богомольца о важном значении гормонов коркового вещества надпочечных желез в патогенезе шоковых состояний.