

УДК 612.43

В. П. Комиссаренко

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ А. А. БОГОМОЛЬЦА В РАЗВИТИИ СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научные интересы А. А. Богомольца были широки и разнообразны, они охватывали ряд направлений экспериментальной биологии и медицины. Изучая проблему реактивности здорового и больного организма, А. А. Богомолец высказал новые взгляды на эндокринную систему и ее связь с нервной системой, на механизм действия гормонов, иммунитет и аллергию, на роль соединительной ткани, на механизм действия переливания крови.

Много внимания А. А. Богомолец уделял эндокринологии — учению о железах внутренней секреции. Его исследования структуры и функции надпочечных желез (1905—1909) имели большое научно-практическое значение. А. А. Богомолец первый установил липоидную природу секрета коркового вещества надпочечников, который образуется не путем инфильтрации, как предполагали в то время, а благодаря биосинтетическим процессам в клетках коры надпочечников. Он доказал усиление функции коркового вещества надпочечников при мышечной работе, беременности, инфекции, т. е. в условиях, которые требуют функционального напряжения организма. Эти важные выводы сделаны А. А. Богомольцем в то время, когда стероидная химия еще не существовала, а гистохимия имела очень скромные возможности.

Многочисленные исследования в последующие годы подтвердили справедливость утверждений, высказанных А. А. Богомольцем.

Создатель теории стресса Г. Селье и его сотрудники, развивая идеи А. А. Богомольца (через 30 лет) на большом экспериментальном материале, обосновали роль гормонов гипофиза и коры надпочечников в защитных реакциях организма.

В 1936 г. Г. Селье показал, что под влиянием сильных раздражителей у животных усиленно выделяется не только адреналин, но и гормоны коры надпочечников. В дальнейшем он доказал, что в этих условиях секреция гормонов коры надпочечников стимулируется гормонами гипофиза.

В связи с развитием стероидной химии теперь достигнуты большие успехи в получении активных экстрактов коры надпочечников и синтетических препаратов, которые являются производными циклопентанпергидрофенантрена и оказывают на организм очень сильное биологическое действие.

В медицине теперь широко применяются для лечения эндокринных и неэндокринных заболеваний многие стероидные соединения, физиологическое действие которых аналогично действию половых гормонов и гормонов коры надпочечников. В литературе известно свыше ста заболеваний, где стероидные гормоны оказывают сильный лечебный эффект. Медицинская промышленность производит теперь синтетические аналоги кортикостероидов (преднизон, преднизолон, дексаметазон и др.), которые по своей эффективности во многом превосходят природные гормоны.

В статье «Надпочечный предположение о том, что к значение в регуляции угле. Доказано, что глюкокортик углеводов и белков. Они п ложение гликогена в печен ты в гликоген печени. Гл и расщепление резервных б зованию углеводов из (аминокислот. Установлено билизации жира в жировой торое мобилизуется для о костероидов, не обеспечива условиях осуществляется г тельной и лимфоидной ткае

Изменение обмена ве теперь доказано, связано с влиянием гормонов в пече тивность ряда ферментов тирозинтрансаминазы, тим генеза.

В реализации действи дов, принимают участие тр и рибосомная. Имеется м способны влиять на ада Установлено, что гормона. вляется при участии генети «гормон — ген — фермент»

Влиянием стероидных кислот можно объяснить, с функционирования эндокр низма — хромосомным на(функции хромосом действ эндокринологии за послед на анализе двух указанных

Большое значение име работе теоретических во нии роли рецепторов. Изб ным органам и тканям чувствительных тканях Такие рецепторы существ гормонов.

Доказано, что перво клетку органа-мишени, ло мы — цитозоле. Затем он в ядро, концентрируясь в осуществляется специаль дающими высокой степен щим гормонам. Имеются ческих и ядерных рецепт минерало- и глюкокортик время доказана возмож специфического рецептор; ром исключительно на по нии инсулина с клеточно

В статье «Надпочечный диабет» (1938) А. А. Богомолец высказал предположение о том, что кора надпочечных желез имеет существенное значение в регуляции углеводного обмена. Эта мысль подтвердилась. Доказано, что глюкокортикоиды оказывают большое влияние на обмен углеводов и белков. Они повышают содержание сахара в крови и отложение гликогена в печени, усиливают превращение молочной кислоты в гликоген печени. Глюкокортикоиды стимулируют мобилизацию и расщепление резервных белков до аминокислот и способствуют образованию углеводов из безазотистых продуктов дезаминирования аминокислот. Установлено значение глюкокортикоидов в синтезе и мобилизации жира в жировой ткани. Необходимое количество белка, которое мобилизуется для образования углеводов под влиянием кортикостероидов, не обеспечивается только печенью. Глюконеогенез в этих условиях осуществляется главным образом за счет белков соединительной и лимфоидной ткани.

Изменение обмена веществ под влиянием кортикостероидов, как теперь доказано, связано с их действием на ферментные процессы. Под влиянием гормонов в печени увеличивается синтез и повышается активность ряда ферментов азотистого обмена — триптофаноксигеназы и тирозинтрансминазы, тимидилаткиназы, а также ферментов глюконеогенеза.

В реализации действия половых стероидов, как и глюкокортикоидов, принимают участие три типа РНК: информационная, транспортная и рибосомная. Имеется много данных о том, что кортикостероиды способны влиять на адаптивные изменения активности ферментов. Установлено, что гормональная индукция синтеза ферментов осуществляется при участии генетического аппарата клеток по общей формуле: «гормон — ген — фермент».

Влиянием стероидных гормонов на преобразования нуклеиновых кислот можно объяснить, с одной стороны, контролирование развития и функционирования эндокринной системы генетическим аппаратом организма — хромосомным набором клеток, а с другой — контролирование функции хромосом действием гормонов. Генетические исследования в эндокринологии за последнее время были сосредоточены, как известно, на анализе двух указанных взаимосвязанных явлений.

Большое значение имеют достижения молекулярной биологии в разработке теоретических вопросов эндокринологии, в частности, в изучении роли рецепторов. Избирательная тропность гормонов к определенным органам и тканям определяется наличием в гормонально чувствительных тканях специфических рецепторных макромолекул. Такие рецепторы существуют и для стероидных, и для пептидных гормонов.

Доказано, что первоначально стероидный гормон, проникший в клетку органа-мишени, локализуется в растворимой фракции цитоплазмы — цитозоле. Затем он или его активный метаболит перемещается в ядро, концентрируясь в хроматине. Захват и транспорт гормонов осуществляется специальными комплексообразующими белками, обладающими высокой степенью специфического сродства к соответствующим гормонам. Имеются многочисленные сведения о цитоплазматических и ядерных рецепторах к эстрогенам, прогестинам, андрогенам, минерало- и глюкокортикоидам, инсулину. Так, например, в последнее время доказана возможность существования в клеточной мембране специфического рецептора инсулина. Инсулин связывается с рецептором исключительно на поверхности клеточной мембраны. При связывании инсулина с клеточной мембраной он повышает утилизацию глю-

козы и подавляет стимулированный гормонами липолиз. Установлено, что первичный эффект инсулина обусловлен связыванием его с рецептором внешней поверхности плазматической мембраны клетки.

А. А. Богомолец придавал большое значение проблеме нейроэндокринных взаимоотношений, влиянию гормонов на обмен веществ, в частности на обмен в центральной нервной системе. В статье «Ближайшие задачи научной медицины» А. А. Богомолец писал, «одной из очень существенных проблем современной эндокринологии является проблема механизма действия гормонов на обмен веществ и синергизм их действия. Общеизвестную схему, разделяющую эндокринные железы на ряд антагонистических групп, и теоретические выводы из этой схемы я считаю ошибочными. Их необходимо критически пересмотреть. Разрешение этих вопросов будет иметь большое значение и для решения проблемы управления реактивностью организма».

Данные литературы, результаты нейрофизиологических и нейрохимических исследований, проведенных в Институте физиологии им. А. А. Богомольца и в Киевском институте эндокринологии и обмена веществ, свидетельствуют о том, что гормоны, в частности, кортикостероиды, тиреоидные и половые гормоны, инсулин, гипоталамо-гипофизарные, пептидные гормоны наряду с функциональными изменениями вызывают значительные сдвиги в обмене веществ головного мозга, затрагивающие различные стороны пластического и энергетического обеспечения функции нейрона, обмена медиаторов и электролитов в нервных элементах.

Гормоны оказывают трофическое влияние на центральную нервную систему и играют важную роль в процессах ее метаболической адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды организма.

Большое значение в этих процессах имеют гормональные влияния на различные стороны азотистого метаболизма, особенно обмена белков, аминокислот и их производных. Доказано, что одним из механизмов регулирующего действия глюкокортикоидов на обмен белков головного мозга, помимо влияния их на биосинтез, является изменение активности протеолитических ферментов нервных клеток и их субклеточных структур, повышение проницаемости мембран лизосом и увеличение солиubilизации отдельных пептид-гидролаз. Кортикостероиды также вызывают изменения некоторых физико-химических свойств белков головного мозга, влияют на транспорт и обмен аминокислот, особенно на процессы трансаминирования и декарбоксилирования.

Одной из наиболее пластичных морфофункциональных структур центральной нервной системы является синапс, и известные в настоящее время нейротропные фармакоагенты изменяют активность нервной системы, прежде всего (или преимущественно) влияя на синаптическую проводимость. Значительный интерес в этом плане представляют и гормоны, которые, взаимодействуя с нейромедиаторами, образуют на уровне центральной нервной системы общую координирующую нейро-гормональную систему организма.

Проведенные в последнее время исследования показали, что многие гормоны, в том числе кортикостероиды и другие стероидные гормоны влияют на обмен соединений, выполняющих в структурах нервной системы роль медиаторов или модуляторов синаптической передачи (катехоламины, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, циклические нуклеотиды). Гормоны могут изменять захват нейрональными элементами медиаторов и их предшественников, влиять на активность ферментов биосинтеза и превращения медиаторов, что может привести

к изменению не только уровня медиаторами.

Значительные изменения гормональные воздействия с нервной системы головного мозга.

Эти данные указывают на роль гормонов в механизме действия гормональной системы, в особенности на ее роль в памяти. Одним из звеньев в цепи влияния гормонов на обмен веществ и функции головного мозга является изменение в нашем институте исследования системы «аденилциклаза цАМФ», механизмы влияния кортико-мозг, при этом кортикотропин уровень цАМФ в лимбической почечники [6].

Познание молекулярных гормонов с белками, липиды, уровне нервной клетки и ее функции задачами нейроэндокринных способствовать выяснению механизмов патогенеза повреждений нервной генетическому обоснованию новых состояниях.

Многочисленными исследованиями в действии многих гормонов, адреналин усиливает действие осуществляется не только через действие этих гормонов. Клинические исследования показали, что в некоторых случаях и сходных гормонов. Подобные функции и для гормонов других гипотезу о синергизме же А. А. Богомольцем.

Давно замечено, что при экстремальных факторов уже изменение клеточного состава держания эозинофилов, лимфоцитов в сосудистом русле. Благодаря поздней и других ученых, уже в состояниях происходит усиление и повышение их уровня в биологических жидкостях.

Интерес к изучению влияния гормонов на кроветворение и морфологию в результате широкого применения в лечении многочисленных заболеваний, а также такого течения как лейкоз.

В трудах А. А. Богомольца о гормональной регуляции кроветворения достаточно обоснованность понятия механизма регуляции. В последние годы, благодаря

к изменению не только уровней, но и соотношения между различными медиаторами.

Значительные изменения в обмене нейромедиаторов в ответ на гормональные воздействия свойственны некоторым структурам лимбической системы головного мозга, в частности, гиппокампу.

Эти данные указывают на важную роль лимбических образований в механизме действия гормонов на функциональное состояние нервной системы, в особенности на эмоции, поведенческие реакции, процессы памяти. Одним из звеньев в реализации регуляторного влияния гормонов на обмен веществ и функциональное состояние отдельных структур головного мозга является система циклических нуклеотидов. Полученные в нашем институте данные свидетельствуют о вовлечении системы «аденилциклаза цАМФ-фосфодиэстераза» в нейрохимические механизмы влияния кортикостероидов и кортикотропина на головной мозг, при этом кортикотропин может оказывать прямое воздействие на уровень цАМФ в лимбических структурах головного мозга, минуя надпочечники [6].

Познание молекулярных механизмов взаимодействия различных гормонов с белками, липидами, медиаторами, простагландинами на уровне нервной клетки и ее субклеточных структур являются актуальными задачами нейроэндокринологии. Решение этих вопросов будет способствовать выяснению механизмов нервной деятельности, а также патогенеза повреждений нервной системы при эндокринопатиях и патогенетическому обоснованию терапевтических мероприятий при указанных состояниях.

Многочисленными исследованиями доказано существование синергизма в действии многих гормонов. Так например, установлено, что адреналин усиливает действие глюкокортикоидов, причем эффект этот осуществляется не только через гипоталамус, но и в месте приложения действия этих гормонов. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали существование выраженного синергизма, а в некоторых случаях и сходства в действии катехоламинов и тиреоидных гормонов. Подобные функциональные взаимоотношения установлены и для гормонов других эндокринных желез, что подтверждает гипотезу о синергизме желез внутренней секреции, высказанную А. А. Богомольцем.

Давно замечено, что при воздействии на организм различных экстремальных факторов уже в первые часы наступает характерное изменение клеточного состава крови, которое состоит в снижении содержания эозинофилов, лимфоцитов и увеличении числа нейтрофилов в сосудистом русле. Благодаря работам А. А. Богомольца (1904), а позднее и других ученых, убедительно показано, что при таких состояниях происходит усиление синтеза гормонов в коре надпочечников и повышение их уровня в биологических жидкостях.

Интерес к изучению влияния гормонов коры надпочечников на кроветворение и морфологический состав крови особенно возрос в результате широкого применения кортикостероидов в клинике и при лечении многочисленных воспалительных и аллергических заболеваний, а также такого тяжелого заболевания опухолевой природы как лейкоз.

В трудах А. А. Богомольца подчеркивалась важность изучения гормональной регуляции кроветворения и обращалось внимание на отсутствие достаточно обоснованных данных, которые дали бы возможность понять механизм регуляции функций костного мозга и крови. В последние годы, благодаря интенсивным исследованиям советских

и зарубежных ученых, это направление науки обогатилось новыми фактами и представлениями.

Показано, что в организме существуют специфические гуморальные регуляторы лейко- и эритропоэза, например, типа эритропоэтина, факторы микроокружения и др. Однако их роль сводится в основном к поддержанию фонда родоначальных кроветворных клеток, которые в настоящее время получили название стволовых, т. к. они дают начало всем кроветворным и иммунокомпетентным клеткам подобно тому, как ствол дерева дает начало всем его ветвям.

Следует отметить, что взгляды А. А. Богомольца на кроветворение, судя по его выступлениям, были довольно близки к современным представлениям о стволовой клетке. Он придерживался мнения, сходного с мнением другого замечательного русского ученого А. А. Максимова, который, как известно, считал, что все клетки крови происходят из одной родоначальной клетки, имеющей строение, подобное лимфоциту. В связи с этим следует также обратить внимание на ту исключительную прозорливость А. А. Богомольца, с какой он поставил один из центральных вопросов в патологической физиологии — установить, что же собой представляют загадочные клетки костного мозга лимфоидного типа. Это особенно очевидно сейчас, когда, благодаря применению современных методов изучения этого класса клеток, наука обогатилась новыми фактами; внесены принципиально новые положения в учение о крови и понимание механизма нарушения кроветворения при различных патологических состояниях. Все это имеет огромное значение для разработки новых методов восстановления кроветворения и иммуногенеза при опухолевом росте, лучевых поражениях и других нарушениях.

Кортикостероиды, как и другие биологически активные соединения, в том числе простагландины, лимфокины, кейлоны и другие включаются в регуляцию на более поздних этапах созревания клеток крови. Особенно велика роль кортикостероидов в поддержании постоянства лейкоцитарного состава крови.

V. P. Komissarenko

SIGNIFICANCE OF A. A. BOGOMOLETZ'S RESEARCH IN DEVELOPMENT OF MODERN ENDOCRINOLOGY

Summary

Hormones, in particular corticosteroids, thyroid and sex hormones, insulin, hypothalamo-hypophyseal, peptide hormones, alongside with functional changes, cause essential shifts in the brain metabolism. They produce a trophic effect on the central nervous system and play an important role in the processes of its metabolic adaptation to varying conditions of the internal and external medium of the organism. The recognition of molecular mechanisms of interaction between different hormones and proteins, lipids, mediators, prostaglandins at the level of the nerve cell and its subcellular structures is an urgent problem of modern endocrinology.

Institute of Endocrinology and
Metabolism, Kiev

Список литературы

1. Богомолец А. А. Избранные труды, Киев, 1958. т. 1, с. 5—27, 61—157; т. 2, с. 34—143, 439, 444—458, т. 3, с. 85, 163, 174, 177, 219, 226, 265.
2. Валуева Т. К., Чеботарев В. Ф. Тимозин, гормоны коры надпочечников и клеточный иммунитет. — В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, с. 313—322.

3. Зак К. П. Новые представления
В кн.: Новое о гормонах и мех
4. Комиссаренко В. П., Резнико
Киев: Здоров'я, 1972. 373 с.
5. Комиссаренко В. П. Гормоны
Киев, 1968, с. 5—13.
6. Кононенко В. Я., Космина Н.
го 3',5'-аденозинмонофосфата
зы в некоторых структурах л
АН УССР, сер. Б, 1979, № 10,
7. Селье Г. Концепция стресса, к
монах и механизме их действи
8. Юдаев Н. А. Молекулярные м
вое о гормонах и механизме их

Киевский институт эндокринолог
и обмена веществ

3. *Зак К. П.* Новые представления о механизме глюкокортикоидной лимфоцитопении.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия, Киев, 1977, с. 323—337.
4. *Комиссаренко В. П., Резников А. Г.* Ингибиторы функции коры надпочечных желез. Киев: Здоров'я, 1972. 373 с.
5. *Комиссаренко В. П.* Гормоны и головной мозг.— В кн.: Гормоны и головной мозг. Киев, 1968, с. 5—13.
6. *Кононенко В. Я., Космина Н. М.* О влиянии синактена на содержание циклического 3',5'-аденозинмонофосфата и активность 3',5'-аденозинмонофосфат-дифосфодиэстеразы в некоторых структурах лимбической системы головного мозга крыс.— Доклады АН УССР, сер. Б, 1979, № 10, с. 845—848.
7. *Селье Г.* Концепция стресса, как мы ее представляем в 1976 г.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, с. 27—51.
8. *Юдаев Н. А.* Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, с. 51—64.

Киевский институт эндокринологии
и обмена веществ

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.