

ЭДУАРД КЕЛВИН КЕНДАЛЛ EDWARD CALVIN KENDALL

08.03.1886–04.05.1972

На сегодняшний день не существует такой области медицины, которая бы не рассматривала в качестве одного из вариантов лечения больных гормонотерапию. Интенсивное изучение и расширение представлений о синтезе, метаболизме и механизмах действия тех или иных гормонов способствует постоянному пополнению списка гормональных препаратов.

В медицине широко применяются как истинные гормоны – высокоактивные биологические вещества, чрезвычайно избирательно воздействующие на органы и ткани и способные менять их деятельность далее в ничтожно малых концентрациях, так и их синтетические аналоги, вещества с гормоноподобным действием и вещества, являющиеся антагонистами гормонов. Их используют с целью заместительной (при недостаточной продукции) и супрессивной (для подавления избыточной выработки) терапии, при хронических воспалительных процессах и болезнях, связанных с нарушением обмена веществ, в лечении неотложных состояний и в качестве контрацептивов.

Начало активному изучению эндокринных желез и гормонов было положено английским врачом Т. Аддисоном в 1855 году. Аддисон был первым, кто дал описание бронзовой болезни, признаком которой было специфическое окрашивание кожи, а причиной – дисфункция надпочечников. Другим основоположником эндокринологии является французский медик К. Бернар, который изучал процессы внутренней секреции и соответствующие железы организма – органы, секретирующие в кровь те или иные вещества. Впоследствии свой вклад в данную отрасль науки внес другой французский врач – Ш. Броун-Секар, увязавший развитие определенных заболеваний с недостаточностью функ-

ции желез внутренней секреции и показавший, что при терапии указанных болезней могут быть успешно использованы экстракты соответствующих желез.

Согласно имеющимся на современном этапе результатам исследований, недостаточный или избыточный синтез гормонов негативно влияет на молекулярные механизмы, лежащие в основе регулирования обменных процессов в организме, а это, в свою очередь, способствует развитию практически всех заболеваний желез внутренней секреции.

Собственно термин «гормон» был впервые использован в работах английских физиологов У. Бейлисса и Э. Старлинга в 1905 году. Исследователи ввели его в ходе изучения гормона секретина, открытого ими же тремя годами ранее. Этот гормон вырабатывается в двенадцатиперстной кишке и отвечает за интенсивность выработки некоторых пищеварительных соков.

А в 1920 году канадцы Фредерик Бантинг и Чарльз Бест выделили из поджелудочной железы животных один из самых известных гормонов – инсулин.

На данный момент науке известно более 100 вырабатываемых железами внутренней секреции веществ, для которых характерна гормональная активность и которые регулируют обменные процессы.

Основная часть гормонов производится в железах внутренней секреции: щитовидной и паращитовидных железах, гипофизе, надпочечниках, поджелудочной железе, яичниках у женщин и яичках у мужчин. Есть также производящие гормоны клетки в почках, печени, желудочно-кишечном тракте, плаценте, тимусе.

се в районе шеи и шишковидной железе в мозге.

Известно, что клетки коркового слоя надпочечников, вырабатывающие и выделяющие в кровь кортикостероидные гормоны, регулируются гипофизом – в частности так называемым адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Когда уровень в крови кортикостероидных гормонов (особенно гидрокортизона) снижается, гипофиз выделяет АКТГ, и этот гормон стимулирует усиленную выработку корой надпочечников кортикостероидов. Напротив, если уровень кортикостероидов высок, то выделение гипофизом АКТГ уменьшается, и выработка кортикостероидов в надпочечниках снижается. Существуют два вида гормонов коры надпочечников: глюкокортикоиды (кортизон и гидрокортизон), влияющие на обмен углеводов, жиров и белков, и минералокортикоиды, участвующие в регуляции водно-солевого обмена. Кортизон и гидрокортизон подавляют также биохимические реакции, являющиеся частью воспалительных процессов в тканях, возникающих в результате повреждения или инфекции. К стероидам, кроме гормонов коры надпочечников, принадлежат также мужские и женские половые гормоны и холестерин.

Установлено, что холестерин(ол) является предшественником кортикостероидов, и процесс стероидогенеза, как и нормальное гистологическое строение и масса надпочечников, регулируется АКТГ. Основной путь биосинтеза кортикостероидов включает последовательное ферментативное превращение холестерина(ола) в прегненолон, который является предшественником всех стероидных гормонов.

Глюкокортикоиды оказывают ингибирующее действие на секрецию АКТГ, снижение которой, в свою очередь, вызывает уменьшение образования кортикостероидных гормонов в надпочечниках. Наличие этого механизма «обратной связи» обеспечивает необходимую концентрацию кортикостероидных гормонов в крови. Угнетающее влияние кортикостероидных гормонов направлено главным образом на гипоталамус. Снижение чувствительности гипоталамуса к угнетающему дей-

ствию кортикостероидных гормонов в результате нарушения механизма обратной связи приводит к гиперсекреции кортизола, что обуславливает развитие болезни Иценко – Кушинга. В мышечной, лимфатической, соединительной и жировой тканях глюкокортикоиды, проявляя катаболическое действие, 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. В настоящее время существует гипотеза о том, что в механизме противовоспалительного действия глюкокортикоидов важным является их способность индуцировать синтез одних (липомодулин) и подавлять синтез других (коллаген) белков в клетках. Медиатором противовоспалительного действия глюкокортикоидов, вероятнее всего, является липомодулин (макрокортин, липокортин), синтез которого происходит под влиянием небольших концентраций этих гормонов в различных типах клеток. Липомодулин блокирует фосфолипазу А₂ клеточных мембран и тем самым нарушает высвобождение фосфолипидсвязанной арахидоновой кислоты, которая затем превращается в простагландины, лейкотриены и тромбоксан. Последние принимают активное участие в процессах воспаления. Угнетение лейкотриена В₄ снижает хемотаксис лейкоцитов, а лейкотриенов С₄ и D₄ (медленно реагирующая субстанция) уменьшает контрактильную способность гладких мышц, сосудистую проницаемость и секрецию слизи в воздухоносных путях.

Снижение продукции цитокинов, в частности ИЛ-1, обусловленное ГКС, также подавляет активность фосфолипазы А₂ и в значительной степени циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

В настоящее время в качестве важнейшего инициатора воспалительной реакции рассматривают также монооксид азота (NO). Глюкокортикоиды уменьшают продукцию оксида азота посредством угнетения активности фермента NO-синтазы (NOS), что показано в

эксперименте на моноцитах. Увеличение экспрессии нейтральной эндопептидазы имеет значение в реализации противовоспалительного эффекта глюкокортикоидов при нейрогенном воспалении. Нейтральная эндопептидаза играет роль в расщеплении тахикинина, последний высвобождается из чувствительных нервных окончаний. Эндопептидазы, как показали проведенные исследования, также ответственны за деградацию бронхоконстрикторных пептидов, таких как брадикинин, тахикинин и эндотелин-1.

Влияние глюкокортикоидов на иммунную систему опосредовано наличием специфических глюкокортикоидных рецепторов на лимфоидных клетках. Под воздействием стероидов происходит снижение количества лимфоцитов в периферической крови. Это в большей степени связано с перераспределением лимфоцитов из крови в ткани, прежде всего в костный мозг и селезенку. Одновременно глюкокортикоиды значительно уменьшают продукцию ИЛ-2, подавляют Т-клеточную активацию посредством угнетения продукции ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6 и других цитокинов. Поскольку глюкокортикоиды подавляют цитокины, секретируемые и другими клетками, происходит снижение функции Т-хелперов, Т-супрессоров, цитотоксических Т-лимфоцитов и, в целом, иммунологических реакций. Ингибирующий эффект глюкокортикоидов в отношении В-клеток выражен слабо. Стероиды угнетают активность системы комплемента и образование фиксированных иммунных комплексов. Выраженное действие оказывают глюкокортикоиды на активность макрофагов и моноцитов. Учитывая то, что моноциты и макрофаги играют существенную роль в развитии воспалительного процесса и вовлечении в него клеток других типов, очевидно, что воздействие глюкокортикоидов на их миграцию, секрецию и функциональную активность может быть определяющим и в самой воспалительной реакции. Другие эффекты влияния глюкокортикоидов связаны с угнетением фагоцитоза, высвобождением пирогенных веществ, снижением бактерицидной активности клеток, угнетением секреции коллагеназы, эластазы и активаторов плазми-

ногена, нарушением высвобождения макрофагальных факторов, вызывающих образование слизи.

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. По-видимому, происходит обратное всасывание ионов натрия и хлора в канальцах почек в обмен на выведение других продуктов обмена, в частности мочевины.

Еще в начале XX века было обнаружено, что недостаточность гормонов коры надпочечников может приводить к болезни Аддисона, по имени Т. Аддисона, впервые описавшего это заболевание. К 1920 году было установлено, что хирургическое удаление надпочечников у экспериментальных животных может приводить к состоянию, сходному с болезнью Аддисона у человека. Было также показано, что с помощью экстрактов из тканей надпочечников можно в какой-то мере восполнить недостаточность кортикостероидных гормонов. Сложную задачу по выделению и идентификации предшественников гормонов надпочечников (особенно гормонов коры надпочечников) решали американский биохимик Эдуард Келвин Кендалл и другие исследователи.

Кендалл изучал химию в Колумбийском университете. Получив степень бакалавра в 1908 году, поступил в аспирантуру на кафедру биохимии. В начале своей научной деятельности исследовал амилазу – фермент, синтезируемый и выделяемый поджелудочной железой и расщепляющий в тонкой кишке крахмал до моносахаридов.

В 1910 году Кендалл получил докторскую степень, после чего принял предложение создать химическую лабораторию в больнице св. Луки в Нью-Йорке, где продолжил начатые незадолго до этого исследования по выделению гормонов из экстрактов щитовидной железы.

В 1913 году Кендалл добился повышения концентрации гормонов в экстрактах щитовидной железы в 100 раз. Терапевтическая эффективность таких экстрактов вскоре была показана на больных с гипотиреозом (пони-

женной функцией щитовидной железы) и кретинизмом (задержкой в физическом и умственном развитии). Однако в больнице св. Луки эти работы не сразу были оценены по достоинству. Кендаллу хотелось работать в академическом учреждении, и в 1914 году он поступил в исследовательскую лабораторию клиники Мейо в Рочестере (штат Миннесота).

В 1921 году Кендалл стал профессором биохимии в клинике Мейо и занялся выделением и идентификацией гормонов надпочечников. Эти железы располагаются над верхними полюсами почек и выделяют в кровоток адреналин, или эпинефрин, повышающий артериальное давление и оказывающий кардиотоническое действие, повышая частоту сердечных сокращений и ускоряя окислительные процессы.

В 1934 году Кендалл сообщил, что смог выделить в кристаллическом виде вещество, которое он считал одним из кортикостероидов и назвал кортином.

В 1936 году Кендалл с сотрудниками выделили из экстракта коры надпочечников 22 стероидных гормона, большинство из которых оказались биологически неактивными биохимическими предшественниками глюкокортикоидов. В то же время они сумели выделить и несколько активных форм гормонов коры надпочечников, которые они называли, по очередности открытия, веществами А, В, С, D, Е и F. Впоследствии оказалось, что вещество Е (кортизон) и F (гидрокортизон) являются, наряду с выделенным в 1950 году альдостероном, главными гормонами коры надпочечников.

Кендалл считал, что кортизон сможет стать ценным препаратом для лечения различных кожных и глазных заболеваний, а также для лечения ревматоидного артрита. Но количество полученного кортизона было недостаточным для проведения клинической апробации.

В 1937 году Рейхштейн выделил из надпочечников гидрокортизон, и в том же году был синтезирован первый стероид – дезоксикортон, причем синтезирован он был раньше, чем выделен в чистом виде из экстракта коры надпочечников.

Затем в 1948 году из желчных кислот был получен кортизон. Полученного кортизона хватило для проведения клинических испытаний, и в 1949 году появились публикации Кендалла и его сотрудника из клиники Мейо Филиппа Хенча о высокой эффективности кортизона при ревматоидном артрите.

В начале 1940-х годов Кендалл был назначен членом Комитета по изучению надпочечников при Совете по медицинским исследованиям Американского управления научных исследований и усовершенствований. К концу 1940-х годов Кендалл со своими сотрудниками изучил 30 из 38 этапов биосинтеза кортизона. Помощь при изучении последних этапов синтеза оказал Льюис Саретт, и в конце 1945 года в лаборатории Кендалла был синтезирован кортизон в небольших количествах, а через два года, после разработки более простого метода синтеза, стало возможным серийное производство кортизона. К этому времени биохимики из Йельского и Калифорнийского университетов выделили из экстрактов гипофиза АКГГ.

В 1950 году Кендаллом и сотрудниками был синтезирован кортизол (гидрокортизон).

В том же году Кендаллу совместно с Хенчем и Тадеушем Рейхштейном была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за «открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов». В своей Нобелевской лекции Кендалл сказал: «Нет сомнения, что применение этого гормона [кортизона] будет все шире и шире. Он оказывает уникальный эффект при лечении ревматоидного артрита, ревматизма, бронхиальной астмы и сенной лихорадки, а также при лечении других аллергических заболеваний». Свою долю премии Кендалл разделил с несколькими сотрудниками, участвовавшими в работе над синтезом кортизона.

В 1950 году Кендалл ушел из клиники Мейо на пенсию и стал профессором-консультантом Принстонского университета, где продолжал свои исследования.

В 1915 году Кендалл женился на Ребекке Кеннеди. В семье у них было трое сыновей и дочь. Последние годы жизни Кендалла были омрачены психическим заболеванием жены,

смертью одного из сыновей от рака и самоубийством второго сына. В 1972 году во время совещания у Кендалла случился сердечный приступ, и спустя три дня он скончался от инфаркта миокарда.

Кендалл был удостоен премии Джона Скотта г. Филадельфии (1921), медали Чарльза Фредерика Чендлера Колумбийского университета (1925), премии Ласкера Американской ассоциации здравоохранения (1949), премии Пассано по медицине Фонда Пассано (1950) и медали Кобера Ассоциации американских врачей (1952). Ему были присуждены почетные степени Йельского университета, университета Цинциннати, Колумбийского университета и других научных учреждений. Он был членом Американского общества физиологов, Ассоциации американских врачей, Американского химического общества, Американского общества экспериментальной патологии, Американской ассоциации содействия развитию науки, Национальной академии наук, Американского философского

общества, Американского биохимического общества и Гарвеевского общества.

В дальнейшем синтез новых стероидов продолжался, а основные усилия были направлены на поиск препаратов с более выраженным избирательным действием и меньшей частотой побочных эффектов, чем у гидрокортизона. В 1955 году Герцогом и его коллегами были синтезированы преднизон и преднизолон.

В настоящее время глюкокортикоиды являются одними из самых используемых и высокоэффективных противовоспалительных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капустин К.М., Макарова Л.Г., Тундалева В.С., Краснова С.А. Гормоны-убийцы. – М.: АСТ, 2007. – 368 с.
2. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1994. – 384 с.

Информация подготовлена
заместителем главного редактора,
канд. мед. наук Н.А. Лян ■

Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 2)

Ю.С. Смолкин, Е.А. Грищенко

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ИПК ФМБА

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Modern ideas about the formation of oral tolerance

Y.S. Smolkin, E.A. Grishchenko

Healthy individuals are constantly being exposed to nonself proteins yet do not elicit pathogenic responses, whereas those with allergies do. At the heart of these differences is the formation of tolerance. For patients with food allergy is most important oral tolerance.

Oral tolerance can be defined as the antigen-specific suppression of cellular and/or humoral immune responses following preceding oral exposure to the antigen. Tolerance can develop naturally or be acquired through therapeutic intervention (AIT). Why allergies naturally resolve in some individuals but not others is unclear. This paper discusses the main factors and mechanisms involved in the formation of oral tol-

erance, in the breaking on the development of food allergies.

КИШЕЧНАЯ ФЛОРА

Кишечная микробиота человека численно превосходит клетки хозяина примерно в 10 раз и, что наиболее важно, обладает почти в 100 раз большим генетическим разнообразием (Backhed и соавт., 2005) [5]. Весьма вероятно, что условно-патогенная кишечная флора участвует в развитии оральной толерантности [3].

Было отмечено, что мыши, выращенные в безмикробной среде, не формируют нормальной толерантности. В моделях аллергии на арахис у мышей было показано, что мыши, получавшие