

Проблемы химии гормонов и клиническая эндокринология

И. И. Дедов

ИВАН ИВАНОВИЧ ДЕДОВ — академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Эндокринологического научного центра РАМН (ЭНЦ РАМН). Область научных интересов: клиническая эндокринология.

117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, ГУ ЭНЦ РАМН, тел. (095)124-43-00.

Успехи химии гормонов обеспечивают необходимые предпосылки и расширяют возможности создания новых гормональных препаратов для практической медицины в целом и для клинической эндокринологии в частности.

В связи с этим представляется целесообразным проанализировать особенности и тенденции развития проводимых исследований и обратить внимание на проблемы химии гормонов, особенно актуальные в свете современных потребностей клинической эндокринологии.

Одной из центральных проблем современной медицины является проблема лечения *диабета*.

В настоящее время практическое здравоохранение получило возможность использовать для лечения различных форм диабета препараты инсулина, которые по химической структуре тождественны природному инсулину человека [1, 2].

Достижения химии гормонов и сопредельных научных дисциплин, в частности, молекулярной и клеточной биологии, молекулярной генетики и биотехнологии, сделали в настоящее время доступными препараты полусинтетического человеческого инсулина, получаемого ферментативно-химической трансформацией свиного инсулина, а также препараты биосинтетического человеческого инсулина, производимого с использованием технологии рекомбинантных ДНК.

Однако весьма актуальной проблемой остается проблема получения структурных аналогов человеческого инсулина, которые должны обладать улучшенными терапевтическими свойствами и, в частности, более высокой специфичностью, регулируемой устойчивостью к действию протеолитических ферментов и рационально измененными фармакокинетическими характеристиками.

Для создания более совершенных препаратов инсулина, позволяющих учитывать индивидуальные особенности пациента, наряду с прикладными разработками, необходимы глубокие фундаментальные исследования, направленные на установление закономерностей связи между структурой и биологической активностью модифицированных аналогов человеческого инсулина, на выяснение молекулярных механизмов взаимодействия различных инсулинов с рецепторами с учетом результатов структурного дизайна и компью-

терного моделирования процессов гормон-рецепторных взаимодействий на молекулярном уровне.

Поскольку в клинической диабетологии, наряду с препаратами инсулина, широко применяются различные сахароснижающие препараты, эта область также заслуживает внимания химиков. Ныне в медицинской практике в качестве пероральных сахароснижающих средств хорошо зарекомендовали себя замещенные производные сульфонилмочевины и замещенные бигуаниды. Однако актуальной проблемой является разработка новых пероральных сахароснижающих средств, превосходящих известные препараты по специфичности, удельной активности, скорости достижения и длительности терапевтического эффекта, а также по степени минимизации нежелательных побочных реакций.

Важной задачей современной клинической эндокринологии является лечение *заболеваний щитовидной железы*.

В настоящее время для лечения этих эндокринных нарушений широко используются как природные гормоны, вырабатываемые щитовидной железой, так и некоторые лекарственные препараты, позволяющие регулировать процессы биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов. Внимание химиков требуют проблемы разработки более эффективных методов синтеза природных гормонов тиронинной группы с различными уровнями йодирования, а также создания новых лекарственных препаратов группы меркаптомидазола и других классов соединений, обладающих свойствами тиреостатиков.

Актуальной проблемой является также разработка лекарственных препаратов для *ранней диагностики* патологических нарушений в системе гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа.

Самостоятельной задачей является оптимизация синтеза природного пептидного гормона щитовидной железы Кальцитонина, регулирующего кальциевый и фосфатный обмен в организме и являющегося незаменимым лекарственным средством при лечении *остеопороза* и других заболеваний, обусловленных *нарушениями костного метаболизма*.

В последнее время клинической эндокринологией достигнуты известные успехи в лечении *эндокринных заболеваний центрального генеза*, то есть связанных с

патологическими изменениями в функционировании гипоталамуса и гипофиза.

В лечении этих заболеваний, наряду с хирургическими и лучевыми методами, ныне широко применяются лекарственные препараты, влияющие на процессы биосинтеза и секреции важнейших гипоталамических и гипофизарных гормонов.

К гипоталамическим гормонам относятся Тиролиберин, Люлиберин, Кортиколиберин, Пролактолиберин, Соматолиберин, Меланолиберин, а также Пролактостатин, Меланостатин и Соматостатин. По химической структуре все эти гормоны являются пептидами.

Пептидно-белковую природу имеют и гормоны гипофиза: Тиреотропный гормон (ТТГ), Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), Лютеинизирующий гормон (ЛГ), Пролактин (ПРЛ), Соматотропный гормон (СТГ), Липотропный гормон (ЛПГ), Адренокортикотропный гормон (АКТГ), Меланоцитостимулирующий гормон (МСГ). Короткими пептидами являются Окситоцин и Вазопрессин. Все перечисленные соединения обладают высокой и многосторонней активностью. Последнее обстоятельство нередко затрудняет их применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств целенаправленного действия.

Именно поэтому весьма актуальной проблемой современной химии гормонов является проблема получения таких структурных аналогов важнейших гипоталамических и гипофизарных гормонов, в которых различные виды их биологической активности были бы, как минимум, диспропорционированы, а в идеале — разобщены.

Наряду с природными гипоталамическими и гипофизарными гормонами и их структурными аналогами, внимания химиков заслуживают соединения, обладающие свойствами *стимуляторов* или *ингибиторов секреции* отдельных из перечисленных выше гормонов.

Конкретным примером может служить обнаружение у препаратов спорыньи и у производных конденсированной гетероциклической системы индолохинолина способности ингибировать секрецию гипофизарного Пролактина. На основе этих наблюдений были созданы и ныне широко применяются в клинической эндокринологии лекарственные препараты Бромокриптин (Парлодел) и Каберголин (Достинекс).

Однако по-прежнему весьма актуальной остается проблема создания новых, более эффективных и менее токсичных, синтетических ингибиторов и стимуляторов секреции отдельных гипоталамических и гипофизарных гормонов.

Большая группа эндокринных заболеваний обусловлена *нарушениями функционирования надпочечников*.

В настоящее время для лечения этих заболеваний широко применяются природные стероидные гормоны коры надпочечников (кортикостероиды).

Все кортикостероиды являются производными тетрациклической карбоконденсированной системы прегнана и по химическому строению могут быть разделены на три основные группы: 1) 11-дезоксикортикостероиды; 2) 11-оксикортикостероиды; 3) 11,17-диоксикортикостероиды.

По влиянию на метаболизм кортикостероиды условно можно разделить на две группы: минералокортикостероиды и глюкокортикостероиды.

Типичными представителями первой группы являются Альдостерон и Дезоксикортикостерон, активно влияющие на обмен электролитов и воды.

Типичными представителями второй группы являются Кортизол и Кортизон, активно влияющие на углеводный и белковый метаболизм.

Глюкокортикостероиды оказывают противовоспалительное, антиаллергическое и десенсибилизирующее действие. Они проявляют также противошоковую и антитоксическую активность. Важной особенностью глюкокортикостероидов является наличие у них иммунодепрессивной активности.

Биосинтез гормонов надпочечников контролируется центральной нервной системой и тесно связан с функцией гипофиза. Гипофизарный Адренокортикотропный гормон (АКТГ) является физиологическим стимулятором коры надпочечников. При различных неблагоприятных воздействиях, вызывающих в организме состояние стресса, происходит усиление функций гипофиза, сопровождающееся повышением секреции АКТГ и усилением стимуляции функций коры надпочечников. АКТГ усиливает преимущественно биосинтез и секрецию глюкокортикостероидов. В свою очередь, глюкокортикостероиды по механизму обратной связи влияют на гипофиз, подавляя биосинтез АКТГ и уменьшая таким образом дальнейшее возбуждение надпочечников.

В свете изложенного понятно, что длительное введение в организм глюкокортикостероидов может привести к угнетению и атрофии коры надпочечников, а также к подавлению биосинтеза различных гипофизарных гормонов.

Из природных глюкокортикостероидов наибольшее применение в качестве лекарственных средств получили Кортизон, Гидрокортизон и Дезоксикортикостерон.

Кроме того, и в эндокринологии, и в других областях медицины широко используются синтетические структурные аналоги природных глюкокортикостероидов. Особенно хорошо зарекомендовали себя синтетические фторсодержащие аналоги Кортизона и Гидрокортизона. Эти аналоги превосходят по указанным выше видам активности природные глюкокортикостероиды и во многих ситуациях являются весьма эффективными лекарственными средствами. Однако по причинам, указанным выше, длительное применение и использование в высоких дозах природных глюкокортикостероидов или их известных синтетических аналогов может вызывать угнетение функций коры надпочечников, вредно влиять на гипофиз и приводить к другим нежелательным побочным реакциям.

Поэтому актуальной проблемой химии гормонов является получение новых структурных аналогов гормонов коры надпочечников, сочетающих высокую специфическую активность с низким уровнем нежелательных побочных эффектов. В этой области внимания химиков заслуживают также проблемы разработки более эффективных методов полного химического синтеза ряда природных кортикостероидов и проблемы разработки методов получения важных для прак-

тического здравоохранения стероидов, исходя из доступных и относительно дешевых природных источников.

Важной областью клинической эндокринологии является лечение *заболеваний репродуктивной системы*.

В настоящее время для лечения этих заболеваний применяются как препараты природных женских и мужских половых гормонов, так и их синтетические аналоги.

Женские половые гормоны условно можно разделить на четыре группы: 1) стероидные эстрогены; 2) нестероидные эстрогены; 3) антиэстрогены; 4) гестагены (гормоны желтого тела).

В медицинской практике из группы стероидных эстрогенов наиболее часто применяются в качестве лекарственных средств Эстрон, Эстрадиол и синтетические аналоги последнего — Метилэстрадиол и Этинилэстрадиол.

В группе нестероидных эстрогенов в качестве лекарственных средств хорошо зарекомендовали себя производные стильбена (Синэстрол, Диэтилстильбэстрол и др.).

Из группы антиэстрогенов наибольшего внимания заслуживают производные 1,2-дифенилэтилена и, в частности, Кломифен.

В группе гестагенов в качестве лекарственных средств в медицинской практике получили применение Прогестерон и его синтетические аналоги Оксипрогестерон и Прегнин (Этистерон).

Из группы мужских половых гормонов используются как лекарственные препараты природный андроген Тестостерон и его синтетический аналог Метилтестостерон.

При лечении заболеваний репродуктивной системы в качестве лекарственных средств применяются также препараты природных гонадотропных гормонов, продуцируемых в передней доле гипофиза и влияющих на функции мужских и женских половых желез.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) способствует развитию яичников и созреванию в них фолликулов. Кроме того, он усиливает сперматогенез в мужских половых железах.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) способствует у женщин превращению развитого фолликула в желтое тело, а у мужчин стимулирует функцию семенников. Вызываемое им усиление сперматогенеза связано, главным образом, со стимуляцией биосинтеза Тестостерона.

Пролактин (ПРЛ) усиливает гормональную активность желтого тела и действие Прогестерона, а также стимулирует секрецию молока в молочных железах женщин в послеродовом периоде.

В медицинской практике в качестве препарата, обладающего активностью ФСГ, применяют Менопаузальный гонадотропин, в качестве препарата, обладающего активностью ЛГ, — Хорионический гонадотропин, а в качестве средства, обладающего активностью ПРЛ, — органопрепарат Лактин.

В области эндокринологии репродуктивной системы внимания химиков заслуживают проблемы разработки более эффективных методов выделения, фракционирования и очистки природных гонадотропных гормонов, а также получения новых структурных аналогов Эстрадиола, Прогестерона и Тестостерона с улучшенными терапевтическими свойствами.

Самостоятельными задачами являются создание препаратов для лечения *гормонозависимых опухолей*, а также разработка новых более эффективных оральных *контрацептивных (противозачаточных) средств* на основе сочетания гестагенов с эстрогенами.

Весьма актуальной проблемой, требующей участия химиков, является также проблема разработки более эффективных, по сравнению с существующими, *методов анализа гормонов* в биологических жидкостях, включая разработку методов экспресс-анализа и методов, позволяющих создавать автоматизированные анализаторы гормонов и связанных с ними метаболитов.

Следует также обратить внимание химиков на важную особенность развития современной клинической эндокринологии, заключающуюся в быстро расширяющемся использовании при диагностике эндокринных нарушений *методов и средств молекулярной генетики*. Здесь химики могут внести существенный вклад в разработку необходимых практическому здравоохранению диагностикумов и разнообразных препаратов и наборов, применяемых при генетическом типировании.

Таковы некоторые актуальные проблемы исследований в области химии гормонов в свете современных потребностей клинической эндокринологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов эндокринной системы. Под ред. И.И. Дедова. М.: «Медицина», 2000, 568 с.
2. Молекулярная эндокринология. Пер. с англ. М.: «Медицина», 2003, 496 с.