

ЛЕКЦИИ

УДК 577.17

© Кулинский, Колесниченко

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко

Иркутский государственный медицинский университет,
664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1; эл. почта: kulinsky@pp.irkutsk.ru

Исследования гормонов и механизмов их действия - одна из наиболее быстро прогрессирующих областей биологии. За последние 15 лет доказано, что гормоны регулируют все жизненные процессы - как метаболизм и функции, так и матричные синтезы и другие клеточные процессы (пролиферация и др.), определяемые геномом. У большинства гормонов обнаружены новые эффекты, их действие оказалось плеiotропным. Сравнительный анализ показал принципиальное единство биологических функций и значения, основных особенностей и свойств, молекулярных механизмов действия всех типов межклеточных рецепторных регуляторов. Поэтому их целесообразно объединить в целостную общность "гормоны", а науку о всех гормонах называть гормонологией. Активность гормонов значительно изменяется при многих заболеваниях. Действующие на гормональные системы вещества составляют 2/3 современных лекарств.

Ключевые слова: гормоны - определение, функции, особенности, обмен, механизмы действия.

ВВЕДЕНИЕ. В западных университетских руководствах по биохимии излагаются не особенности отдельных гормонов, а их общие свойства и механизмы действия [1, 2]. В большинстве учебников по эндокринологии и по биохимии для медиков, в том числе зарубежных [3, 4], основное внимание справедливо уделяется конкретным гормонам, но общие проблемы излагаются кратко. Посвященные последним монографии вышли у нас около 20 лет назад [5-7]. В новых российских учебниках по биохимии для медиков [8, 9] эти разделы изложены шире, чем ранее, и посвящены в основном классическим фактам.

Настоящая лекция предназначена для широкой аудитории биологов и врачей. Ее цель - систематическое изложение наиболее общих проблем науки о гормонах с акцентом на новых и функциональных аспектах, жанр - обзор обзоров.

Принятые сокращения: ГК - глюкокортикоиды, ИЛ - интерлейкины, ИНФ - интерферон, КА - катехоламины (адреналин и норадреналин), МАПК - митоген-активируемые ПК, НТ - нейротрансмиттеры, НУП - натриуретические пептиды, ПК - протеинкиназы, СТС - сигнал-трансдукторные системы (пути), СЦС - супрессоры цитокиновых сигналов, ТК - тирозинкиназы, ТНФ - туморнекротизирующий фактор, ТФ - транскрипционные факторы, ТФР - трансформирующий ФР, ФР - фактор роста, ФРК - факторы роста клеток. ЦК - цитокины. Традиционные сокращения гормонов не расшифровываются.

Проанализирована литература на начало ноября 2003 г. Ссылки даются на более новые и важные факты. Авторы отдают себе отчет, что написание не только книг, но и обзоров и лекций о гормонах - это "запоздавающая стрельба по быстро движущейся мишени" [7].

Гормоны и молекулярные механизмы их действия - один из наиболее быстро прогрессирующих разделов биологии и медицины. В основных общенаучных журналах "Nature" и "Science" количество публикаций по гормонам часто не уступает, а иногда и превосходит публикации по матричным синтезам. По данным базы PubMed/Medline в среднем за 1 год в 1965-1980 гг. публиковалось 818 обзоров по гормонам, в 1981-90 - 1570, в 1991-95 - 2655, в 1996-2000 - 3330, в 2001-02 - 4190 обзоров, на русском языке за 1 год в 1965-90 гг. - 48, 1991-2000 - 31, 2001-02 - 28. За это время в мировой литературе количество всех публикаций по гормонам (за 1 год) выросло в 2 раза, доля обзоров - с 6 до 16% всех публикаций, в России первое снизилось в 3 раза, доля обзоров упала с 5,6 до 0,7 %. По всем межклеточным рецепторным регуляторам за 5 последних лет публиковалось в среднем за 1 год 6132 обзора (русских - 1%), из них по гормонам 40%, нейротрансмиттерам (НТ) - 24%, цитокинам (ЦК) - 21%, факторам роста клеток (ФРК) - 11%, эйкозаноидам - 4%.

История гормонов и НТ полна выдающихся открытий, 22 из них удостоены Нобелевской премии, в том числе 8 за последние 18 лет. Возникшие при исследовании гормонов новые идеи, представления и открытия прочно вошли в современную биологию и приносят огромную пользу медицине.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ

Известно старое, но все еще частое определение гормонов: гормоны - это секреты эндокринных желез, поступающие непосредственно в кровь и действующие дистантно - на отдаленные органы-мишени [8, 10]. В то же время эндокринные железы определяют как железы, вырабатывающие гормоны, а эндокринологию - как науку об эндокринных железах и их гормонах. Эндокринных желез как отдельных органов мало - только шесть: гипофиз, эпифиз, щитовидная, паращитовидные, надпочечники и половые, но в сферу эндокринологии включили рассеянные эндокринные клетки островков поджелудочной железы, а затем и нейроэндокринные клетки гипоталамуса. Все вместе они вырабатывают примерно 30 гормонов. Однако теперь известно очень много регуляторов, идентичных или близких к традиционным гормонам, но эндокринология "не поступает по принципам" и не признает их гормонами, если они: 1) не продукты эндокринных желез и/или клеток и 2) не переносятся кровью.

К первой группе относятся поступающие в кровь гормоны, которые вырабатываются в других органах и клетках: предсердиях и желудочках сердца (А и В-натрийуретические пептиды, НУП), печени (инсулиноподобный ФР - ИФР-1, гепатоцитарный фактор роста), почках (эритропоэтин, кальцитриол), желудке (грелин, лептин), энтерохромаффинных клетках кишечника (серотонин, урогуанилин), белой жировой ткани (лептин, туморнекротизирующий фактор (ТНФ- α), резистин, адипонектин), эндотелии (простациклины, эндотелины, аденомедуллин, С-НУП), тромбоцитах (тромбоксаны, лизолипиды), тучных (гистамин), воспалительных и иммунных клетках (фактор активации тромбоцитов, ТНФ- α , ИЛ-1 и -6, СТГ, лептин, пролактин, G-колониестимулирующий фактор), плазме крови (ангиотензин II, брадикинин). Не рассматриваются даже переносимые кровью гастро-интестинальные гормоны, хотя именно для секретина был введен сам термин "гормон", и они общепризнаны гормонами в других разделах биологии и медицины.

Требование дистантного действия призвано отличать гормоны от тканевых (местных) гормонов: ФРК, ЦК, эйкозаноидов и др. Но это требование выполняется далеко не всегда. Либерины гипоталамуса (рилизинг-гормоны) переносятся кровью, "но расстояние настолько мало, ... что дистантное действие носит чисто условный характер" [11]. Реализация некоторых важных функций гормонов связана с переносом в пределах одного органа и действием на близлежащие

клетки: глюкокортикоиды (ГК) из пучковой зоны коры надпочечников поступают не только в общий кровоток, но и по портальной системе надпочечника в мозговое вещество, - их высокие концентрации необходимы для синтеза адреналина из норадреналина. Тестостерон из клеток теки (оболочки) фолликулов яичников переносится в гранулезу, где превращается в эстрадиол. Эстрогены прямо стимулируют деление клеток гранулезы, а тестостерон - клеток Сертоли. При беременности норадреналин секретируется в полость матки и его высокая концентрация нужна для нормального эмбриогенеза (см. [12]). Закономерен вывод: "неверно и утверждение о действии гормонов лишь на "отдаленные" клетки" [13], "гормоны могут действовать на соседние клетки... и даже на клетки, где они сами вырабатываются" [3], то есть гормоны обладают не только дистантным, но и паракринным и аутокринным действием.

Все это привело к тому, что старое определение гормонов перестало быть незыблемым [11] и оказалось недостаточным [13]. Возникла потребность выделить те гормоны, для основного действия которых оно близко к справедливому. Их иногда называют эндокринными гормонами, но необходим и более широкий термин - "циркулирующие гормоны" - те, которые переносятся кровью, независимо от места синтеза и дальности действия. Для PubMed характерен именно такой подход, старое определение гормонов не используется.

Редко формулировалось, но обычно подразумевалось, что гормоны функционально отличаются от своих "ближайших родственников": регулируют обмен веществ, в то время как НТ передают нервный импульс, ФРК регулируют пролиферацию и дифференцировку, а ЦК - это ФРК, участвующие в воспалительных и иммунных ответах. Однако гормоны (например, СТГ и инсулин) регулируют также деление и дифференцировку клеток, а НТ, ФРК и ЦК - и обмен веществ (репликация ДНК предшествует делению клеток). Следовательно, "это разграничение лишено смысла" [3]. Действительно, оно привело к предложениям относить инсулин к ФРК, а СТГ, пролактин, лептин и ангиотензин II - к ЦК, то есть считать их тканевыми гормонами. Многие авторы зачисляют в ЦК почти все или все ФРК (но не эйкозаноиды) [14, 15].

Кроме того, жесткое разграничение этих трех групп нелогично. Если ему следовать, то выделяемые нейронами дофамин и норадреналин - НТ, дофамин в почке и кишечнике и норадреналин в беременной матке - тканевые гормоны, после же выхода в кровь они оба "становятся" гормонами. Серотонин в кишечнике и в воспалительном очаге - тканевой гормон, в крови - циркулирующий гормон, в головном мозге - НТ. ФРК и ЦК в межклеточной жидкости - тканевые гормоны, а после диффузии в кровь - "уже" гормоны [16]. Классический быстрый нейромедиатор глутамат в кости, мегакариocyтах, коже и β -островках поджелудочной железы функционирует как паракринный "ЦК" [17]. Синтезируемый гепатоцитами и секретируемый в кровь ИФР-1 в значительной мере определяет рост всего организма (гормон), а образуемый во многих других клетках - действует локально (тканевой гормон) [18]. Важный и очевидный недостаток такого подхода - акцент не на сущности дела - основной функции гормонов и механизме действия, а на их "биографии". Нельзя применять разные термины к катехоламинам (КА) - адреналину и норадреналину (гормон и нейрого르몬), к соматостатину панкреатических островков и гипоталамуса, к холецистокинину поджелудочной железы и головного мозга (тканевые гормоны и нейрого르몬ы) [16], к глутамату нейронов и других клеток (нейромедиатор и тканевой гормон), к ИФР-1 печени и других тканей. Было очевидно, что необходим общий термин для всех этих регуляторов.

В 1992 г. один из нас предложил общее определение: **гормоны (в широком смысле) это специализированные межклеточные регуляторы рецепторного действия** [19]. В этом определении слова "специализированные регуляторы" подчеркивают, что регуляторная (а не метаболическая или энергетическая) - главная или единственная функция гормонов; слово "межклеточные" означает, что

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

гормоны вырабатываются клетками и извне действуют на клетки (так, ее выполняют межклеточные, но не внутриклеточные глутамат и АТР), а рецепторное действие - первый этап в эффектах любого гормона. **Это определение охватывает все три класса регуляторов**, в названии которых есть слово "гормоны": тканевые (включая ФРК, ЦК, эйкозаноиды, амины), циркулирующие и нейрогормоны (НТ, включая нейропептиды) [16, 19-21]. Их биологическая роль идентична, молекулярные механизмы действия близки или даже идентичны, а различия носят анатомо-физиологический, а не биохимический характер (см. ниже). Мы не включили в само определение (в определениях ДНК или белков их функции не указываются), но с 1980 г. постоянно подчеркивали, что "любой биологически важный процесс обязательно регулируется гормонами и вторыми посредниками" [22] (см. раздел 2).

Приведенное определение дифференцирует гормоны от неспециализированных регуляторов (глюкозы, жирных кислот), от внутриклеточных регуляторов (аллостерических эффекторов, вторых посредников, белковых факторов матричных синтезов, включая ТФ), от других веществ нереперторного действия, прямо не запускающих сигнал-трансдукторные системы (СТС) усиления эффекта (ферментов, синтезирующих или метаболизирующих гормоны, белковых активаторов или ингибиторов ферментов). В указанное определение целесообразно добавить слово "мобильные" для исключения фиксированных регуляторов - белков, закрепленных в плазматической мембране клеток или в межклеточном матриксе, так как они через свои специфические рецепторы (интегрины, селектины и др.) тоже активируют СТС клеток. Поскольку новое представление о гормонах далеко выходит за исторически сложившиеся рамки эндокринологии, науку о гормонах в целом (или о гормонах в широком смысле) целесообразно называть **гормонологией**, а термин "эндокринология" сохранить в его принятом смысле и считать частью гормонологии. Это позволяет рассматривать в едином комплексе не только циркулирующие гормоны, но и НТ и тканевые гормоны (ФРК, ЦК, эйкозаноиды).

Наше определение гормонов и распространение этого термина на другие межклеточные рецепторные регуляторы (ФРК, ЦК, эйкозаноиды) после публикации в 1997 г. статьи в "Биохимии" принято и с небольшими изменениями используется в статьях и учебниках авторитетными специалистами: биохимиком-эндокринологом Ю.А. Панковым ("гормон это эндогенный регулятор жизненных процессов, изменяющий физиологические функции через взаимодействие со специфическими рецепторами"; "все ЦК, ростовые и другие регуляторные факторы являются гормонами" [23]); гистологами Э.Г. Улумбековым и Ю.А. Чельшевым и патофизиологом П.Ф. Литвицким ("Термин "гормон" применяют для обозначения секретируемого клетками во внутреннюю среду организма биологически активного вещества, связываемого с рецепторами клеток-мишеней и изменяющего режим их функционирования" [24, 25]; "в широком смысле гормонами являются и ФРК, ЦК" [25]).

Целесообразность и необходимость единого термина для всех этих веществ согласуется также с широким признанием термина "нейроиммуно-эндокринология" [26, 27], с призывом "к единой модели нейроэндокринно-иммунных взаимодействий", так все компоненты - элементы "одной общности более высокого порядка" [28]. Границы между циркулирующими гормонами, нейро- и иммунными медиаторами являются неотчетливыми, и "все гомеостатические контрольные механизмы должны теперь рассматриваться как комплексная взаимодействующая система"; поставлен вопрос: сохранится ли эндокринология в существующей форме в следующие десятилетия, выживет ли она как самостоятельная дисциплина в 21 веке [29].

Размытость границ между разными классами межклеточных регуляторов подтверждается не только отдельными яркими примерами (см. выше), но и проведенным нами количественным анализом использования терминов в PubMed.

Сравнивая количество работ на каждое ключевое слово по отдельности и при их суммировании (команда "or") и вычитании (команда "not") мы выявили, что в термин "гормоны" включены 39% других регуляторов (21% НТ, 10% ФРК, 7% ЦК и 1% эйкозаноидов), а в термин "ЦК" - 54% (44% ФРК, 9% гормонов и 2% эйкозаноидов). Столь высокая доля ФРК связана с включением многих из них (особенно ТФР, ТНФ и гематопоезинов) как в ФРК, так и в ЦК. Эти результаты количественно подтверждают, что разные классы межклеточных регуляторов относятся к одной общности.

В качестве общего термина используется также "сигнальные молекулы" [9, 30]. Однако таковые могут быть внутри- и межклеточными, специализированными и, неспециализированными, рецепторными и нереперторными регуляторами. Очевидно, что термин "сигнальные молекулы" намного менее определен, чем "гормоны". Он появился в PubMed только с 1975 г. и по количеству посвященных ему обзоров даже в последние 5 лет использовался в 24 раза реже, чем "гормоны".

Многообразие гормонов столь велико (их уже открыто не менее 250), что необходима рациональная **классификация**. Для этого используют разные принципы [21]. Первая классификация - по характеру распространения гормонов выделяет уже указанные большие классы (рис. 1). **Циркулирующие гормоны** из продуцирующих клеток (отдельных или собранных в специальный орган - эндокринную железу) поступают в кровоток (общий или локальный) и переносятся к другим клеткам (удаленным или близлежащим). Для циркулирующих гормонов можно сохранить традиционный термин эндокринная регуляция. Но в крови циркулируют и многие НТ, ФРК, ЦК, эйкозаноиды.

НТ (в базе PubMed термины "НТ" и "нейрогормоны" почти совпадают: первый шире всего на 7%) - это химические передатчики сигналов между нейронами и от нейронов на эффекторные клетки. НТ целесообразно разделить на нейромедиаторы - прямые передатчики нервного импульса, дающие быстрые (за мс) пусковые эффекты - изменение активности нейрона (а затем сокращение мышц, секрецию железы), и нейромодуляторы, модифицирующие эффекты нейромедиаторов. К первым относятся медиаторные аминокислоты (глутамат, ГАМК, глицин) и ацетилхолин, ко вторым - дофамин, аденозин, нейростероиды. НТ реализуют нейрокринную регуляцию. Отметим, что многие гормоны других классов фактически выполняют функции нейромодуляторов (см. раздел.3).

Тканевые (местные) гормоны действуют на соседние клетки или на ту же самую клетку, которая их образует (паракринная и аутокринная регуляция). В последнем случае гормон действует на клетку не изнутри, а снаружи, то есть он должен выйти из клетки, чтобы подействовать на нее. Оба эти варианта особенно характерны для ФРК, ЦК, эйкозаноидов, но мы уже приводили примеры, когда так же действуют циркулирующие гормоны и НТ. Недавно выяснено, что образующийся в желудке лептин может выделяться не только в кровь, но и экзокринно - вместе с препепсином [31].

Второй принцип классификации - по широте действия. Можно различать универсальные гормоны, действующие на все или почти все клетки, гормоны широкого действия и гормоны направленного действия, влияющие на один-два типа клеток (см. рис. 1).

Биохимическая классификация (рис. 2) подразделяет гормоны на: 1) **белково-пептидные** (самый большой класс), 2) **аминокислоты, амины и их производные**, 3) **липидные**. Иногда вместо липидов выделяют только стероиды, а эйкозаноиды объединяют с производными аминокислот, что мы считаем биохимически нелогичным. Уже целесообразно выделить еще один класс: 4) **нуклеозиды** (аденозин) и **нуклеотиды** (АТР, УТР). Отметим, что последние, а также фосфолипиды (фактор активации тромбоцитов) и ретиноиды (ретиноевая кислота) представлены единичными гормонами. Детали понятны из рисунка 2. Вероятно, для NO и Ca²⁺ придется добавить класс неорганических гормонов: NO

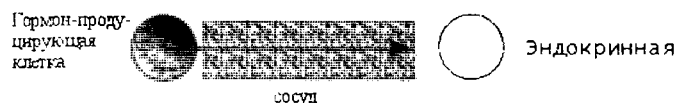
ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

А. По характеру распространения

Виды
регуляции

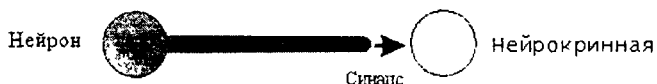
I. Циркулирующие гормоны

- а) Эндокринных желез
- б) Отдельных клеток

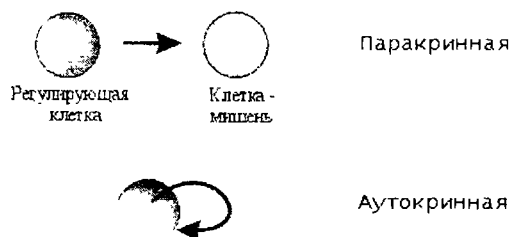


II. Нейрогормоны (нейротрансмиттеры)

- а) Медиаторы
- б) Модуляторы



III. Тканевые (местные) гормоны



Б. По широте действия

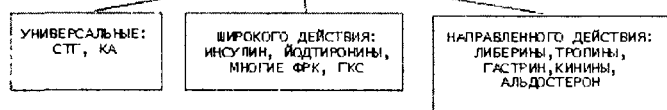


Рисунок 1.
Классификации гормонов.

выполняет функции не только второго посредника, но и межклеточного регулятора, а для Ca^{2+} неожиданно открыт собственный 7-трансмембранный рецептор [32], аналогичный рецепторам к большинству гормонов.

Существует и классификация гормонов по выполняемым ими конкретным биологическим функциям (регуляция обмена энергоносителей, водно-солевого обмена, репродукции) [9]. Она тоже полезна, но встречает трудности ввиду выраженной плеiotропности действия гормонов (см. раздел 3).

Очевидно, что разделение гормонов на классы на основе разных принципов не может привести к совпадающим результатам. Кроме того, существуют гормоны и даже их группы, которые трудно классифицировать однозначно. В разных условиях они остаются сами собою, но выполняют различные функции. Никого не удивляет, что внутриклеточный глутамат - метаболит, а межклеточный - медиатор. Но признать межклеточный АТР гормоном эмоционально труднее. Еще более это относится к Ca^{2+} .

2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНОВ

Любой живой организм живет в условиях, которые очень редко полностью благоприятны для него. Несмотря на это, организм сохраняет обязательное для жизни состояние устойчивого неравновесия (Бауэр) и поддерживает в допустимых пределах постоянство своей внутренней среды (гомеостаз). Это возможно только благодаря регулируемости - одному из обязательных свойств жизни. Уже

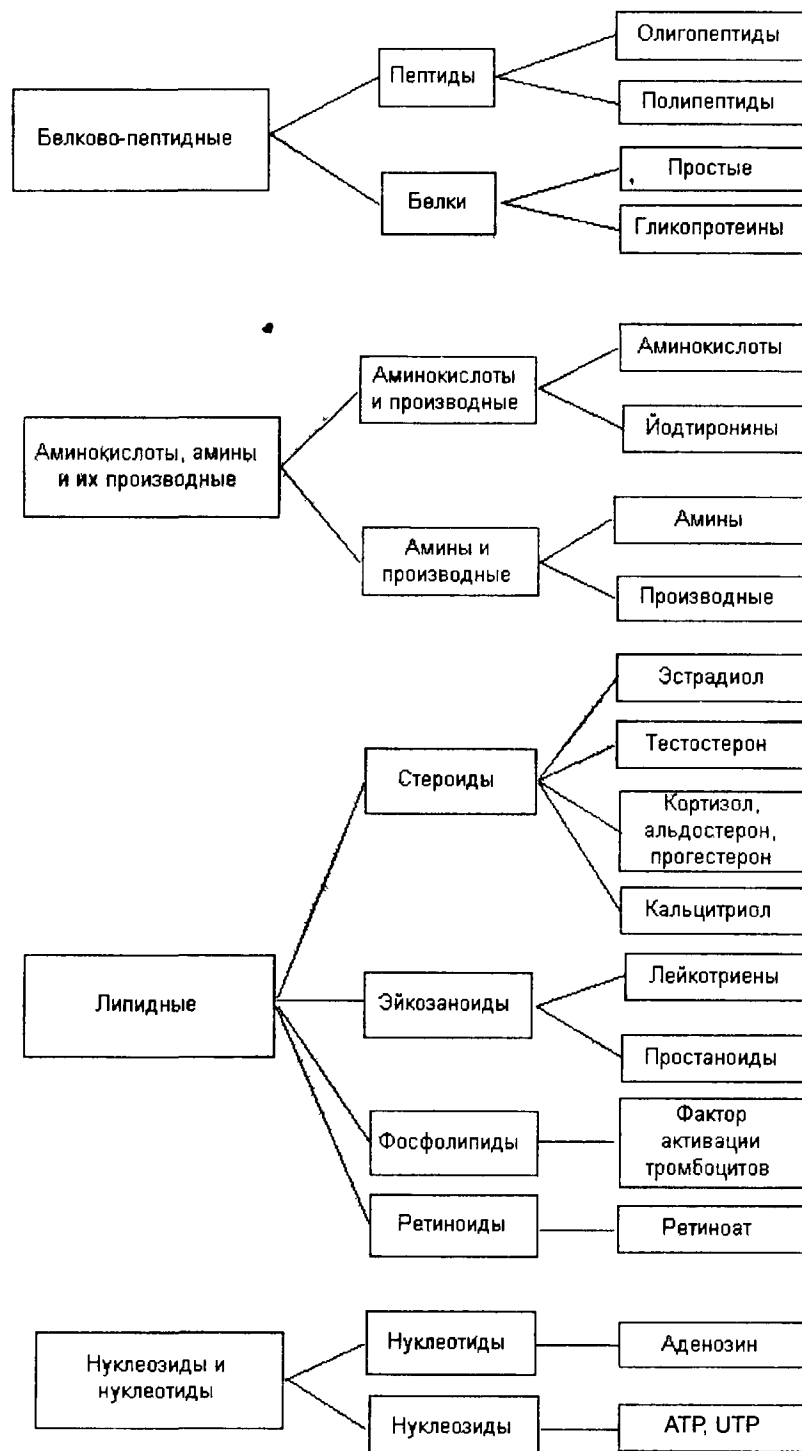


Рисунок 2
Биохимическая классификация гормонов.

одноклеточные организмы обладают достаточно эффективной системой регуляций: они контролируют синтез своих нуклеиновых кислот и белков, активность ферментов, деление клеток. Возникновение многоклеточных организмов намного усложнило задачу: организм стал "государством клеток"

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

(Вирхов). В нем отдельные элементы (клетки) должны быть объединены в единое целое (интеграция) и все должно решаться в интересах организма (координация). Эти задачи и выполняют регуляторные системы. Очевидно, что усложнение организма требует большего совершенства регуляций.

Задачи нервной и гормональной (в старом смысле) регуляции не идентичны. Первая необходима для получения информации из внешней среды и взаимодействия с ней, для мышечной деятельности, регуляции быстрых реакций, осуществляемых часто по принципу "все или ничего", вторая - для поддержания гомеостаза внутренней среды, реализации генетических программ, длительной и устойчивой адаптации, при этом она обеспечивает градуальность реакций [8, 10, 33]. Однако если электрическая передача нервного импульса - внутриклеточный процесс, то последующая передача сигнала с нейрона на другую клетку - межклеточный, реализуемый НТ (у млекопитающих - только химические синапсы). Биохимические механизмы действия НТ и большинства гормонов очень близки, если не идентичны.

С телеологической точки зрения **общие особенности всех гормонов** заключаются в том, что они переносят сигналы (информацию) [34], интегрируют и координируют активность различных клеток многоклеточного организма [1, 2, 9, 21, 23] и являются основными регуляторами жизненных процессов [21-23]. Последнее включает контроль матричных синтезов и метаболизма развития, дифференцировки, деления, роста и смерти клеток и размножения организма; физиологических функций клеток, органов, тканей и организма; его адаптации с увеличением устойчивости к неблагоприятным воздействиям; влияют на интеллект, эмоции и мораль (например, половые преступления могут быть связаны с избытком

ГОРМОНЫ РЕГУЛИРУЮТ ВСЁ

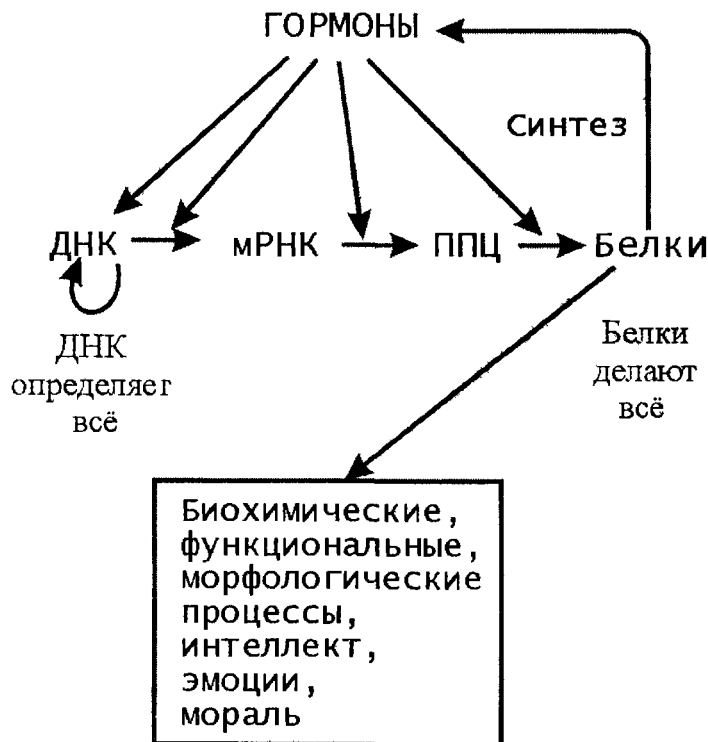


Рисунок 3.

Гормоны регулируют всё. ППЦ - полипептидная цепь.

андрогенов). Упрощая, можно сказать: если "ДНК определяет всё, белки делают всё", то "**гормоны регулируют всё**" [16, 21] (рис. 3). Именно они объединяют отдельные клетки в целостный организм и позволяют ему успешно выполнять все его многообразные и жизненно необходимые функции. Во всяком случае "любой биологически важный процесс обязательно регулируется гормонами" как на клеточном, так и на органном и организменном уровне [21, 22]. И если таких данных пока нет, то это означает лишь недостаточную изученность вопроса. Все это соответствует смыслу термина "гормон" - "побуждающий к действию".

Важность регуляторных систем подчеркивается тем, что в трудных условиях и особенно при опасности для жизни именно эти системы обеспечиваются всем необходимым. Так, кровоснабжение не только головного мозга, но и эндокринных желез более обильно, чем почки, работающей мышцы, печени и др. [5], а при падении кровяного давления головной мозг в первую очередь получает кровь (централизация кровообращения), при голодании в нем в последнюю очередь происходит распад белков. Деятельность всех клеток организма строго координирована. Если же одна из клеток не подчиняется регуляторным сигналам ("бунт на борту"), то вначале она выигрывает: быстро делится, энергично перехватывает питательные вещества, но это приводит к росту злокачественной опухоли. В результате страдают другие клетки, нарушается жизнеобеспечение, что заканчивается гибелью организма, а вместе с ним и опухолевых клеток.

В прошлом после печальной памяти "павловской" сессии АН и АМН СССР 1950 г. в нашей стране насильственно внедрялась догма о всеобъемлющих функциях головного мозга и особенно его коры в регуляции всех процессов. Это можно расценить как возврат к утверждению Кювье 200 лет назад: "нервная система и есть само животное, остальные системы не более, чем слуги" (цит. по [33]). В числе прочего утверждался примат нервной системы над гормонами, более того, слово "гормон" тогда стало на время почти столь же подозрительным, как слово "ген". Указанные события значительно и надолго затормозили развитие гормонологии в нашей стране [16]. Одно из частных последствий - необоснованное утверждение, что головной мозг и нервная система в целом регулируют действие всей гормональной системы. Справедливее считать, что "нервная система имеет как управляющие, так подчиненные связи с эндокринной системой" [8]; что нейроны контролируются гормонами [8, 35]. В разделе 3 (пункт "плейотропность") мы приведем ряд фактов о регулирующих воздействиях многих гормонов на головной мозг.

Роль головного мозга переоценить трудно (см. выше), но есть большие сферы жизнедеятельности, не имеющие прямого нервного контроля. Это синтез нуклеиновых кислот и белка, деление и дифференцировка клеток, клеточный шок, злокачественная трансформация, апоптоз, водно-минеральный обмен и кислотно-основной баланс. В то же время все они регулируются гормонами [16]. Вообще нервная и эндокринная системы "удивительным образом накладываются друг на друга и перекрываются" [4]. В мрачные 50-ые годы писали, что гормоны возникли после нервной системы. Однако они появились уже у простейших [10]. Есть даже данные о наличии у стрептомицет микробного гормона А-фактора (γ -бутиролактона), действующего через специфический рецептор [36]. У плоских червей выявлены нейроны, образующие нейропептиды и моноамины, а у моллюсков - клетки-хемоциты, синтезирующие многие гормоны и являющиеся прообразом всех регуляторных систем млекопитающих [37]. Нервная и гормональная системы обладают широким и мощным влиянием друг на друга. Еще важнее, что новое представление рассматривает НТ как одну из групп гормонов, как часть единой системы гормональных регуляций. Выделять в ней "наиболее важные" вряд ли возможно, да и непродуктивно [16].

Теперь уже нет сомнений, что гормональная функция - не привилегия клеток немногих эндокринных желез, она распределена вполне демократично: большинство или даже все клетки многоклеточного организма образуют те или

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

иные гормоны. Это впервые еще в 30-ые годы предположил А.А. Богомолец (цит. по [33]), но экспериментальные доказательства появились в результате открытия и изучения эйкозаноидов, ФРК, ЦК, НУП, гормонов, образующихся прямо в плазме крови (брадикинин, ангиотензин II), и лептина. Большая заслуга в аргументации и пропаганде этого нового представления принадлежит Ю.А. Панкову [23, 35]. Универсальность образования и выделения гормонов подчеркивает их огромную важность для организма.

Гормоны обеспечивают не только нормальные регуляции. Они необходимы для реакций на любые неблагоприятные факторы. У млекопитающих они чаще всего вызывают стресс (стратегию резистентности), в развитии которого ведущую роль играют КА и система кортиколиберин - АКТИГ - ГК. В целом стресс - гиперкатаболическая калоригенная стратегия, характеризуемая распадом всех основных полимеров, окислением всех метаболитов (из-за активации митохондрий) и максимизацией физиологических функций. Однако мы доказали, что и у млекопитающих существует и другая важная стратегия - толерантная, характеризующая гипометаболизмом, гипотермией и минимизацией функций, еще более резко повышающая устойчивость организма. Эта стратегия реализуется аденозином, ГАМК, КА (через α_2 -адренорецепторы) и другими ингибиторными гормонами [19, 38]. На основе этого мы разработали эффективные протекторы для защиты организма от облучения, охлаждения, гипоксии [20] и ишемии головного мозга [39].

В числе прочих апоптоз выполняет и функцию крайней меры организма, позволяющей ему в ряде ситуаций спасти себя ценой гибели опасных клеток (раковых, зараженных вирусом). К апоптозу приводят два основных механизма - внутренний и внешний, конкретнее - повреждение ДНК и субклеточных частиц (ядра, митохондрий, ретикулула) и гормонально-рецепторный [40, 41]. Последний запускается ТНФ- α , лигандом Fas-рецепторов, церамидом, а в воспалительных и иммунных клетках - и ГК [42].

3. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНЫХ РЕГУЛЯЦИЙ

Необходимость выделения таковых очевидна, но обычно они скорее подразумеваются, чем описываются. Настоящий раздел - развитие и значительное дополнение положений, описанных нами ранее [22].

Первая общая особенность - **целесообразность** гормональных регуляций (табл. 1). Действительно, контроль метаболизма, матричных синтезов, структурных и физиологических функций телеологически оправдан. Отсюда

Таблица 1. Свойства и особенности гормональных регуляций

ЦЕЛЕСО-ОБРАЗНОСТЬ РЕГУЛЯЦИИ	ОБРАТНЫЕ СВЯЗИ	ОБРАТИМОСТЬ ЭФФЕКТОВ	МНОЖЕСТВЕННОСТЬ РЕГУЛЯЦИЙ	ДУАЛИЗМ	ПЛЕЙОТРОПНОСТЬ	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
Полезность для организма	Зависимость регуляции от состояния системы > возможность аутокоррекции	Временность реакции > готовность к новым ситуациям	Одинаковый эффект группы гормонов	Возможность контррегуляции (наличие противоположных эффектов у того же или других гормонов)	Многообразие эффектов каждого гормона	Модификация действия одного гормона другим

вытекает, что гормонология и "регуляторика" в целом не могут ограничиваться вопросами "что, как и почему", необходимо обсуждать вопрос "зачем?". Прекрасные примеры такого подхода дали классические работы Кэннона, Орбели, Селье, Сазерленда, вооружившие гормонологию не только новыми фактами, но и качественно новыми концепциями, носящими четкий и яркий телеологический характер. Этот подход всегда останется перспективным, именно он показывает

значимость нового регуляторного феномена, придает ему убедительность и, кроме того, эмоциональную привлекательность.

Любая регуляция возникает в процессе эволюции и поэтому должна быть полезной. Новые гормоны и их новые функции возникают случайно - в результате мутаций, но последующий естественный отбор отбраковывает то, что не приносит пользы организму. Простые организмы вполне обходились ГК для регуляции как органического, так и водно-солевого обмена (последний эффект, теперь побочный, остался у кортизола), но появившийся у земноводных при колонизации земли альдостерон, регулирующий водно-солевой обмен, закрепился и сохранился [43], так как раздельная регуляция двух разных видов обмена имеет бесспорные преимущества. Стресс и реакции толерантности значительно повышают устойчивость к вредным воздействиям и увеличивают выживаемость. Выделение в таких ситуациях опиоидов уменьшает боль, что позволяет выдержать борьбу или бегство, а для беременных - благополучно перенести роды. Образование индуцированного гипоксией транскрипционного фактора (HIF) вызывает индукцию ферментов гликолиза, эритропоэтина и сосудисто-эндотелиального ФР, что обеспечивает устойчивую адаптацию к гипоксии.

Это не означает априорной полезности любой гормональной регуляции. Увеличенная секреция ГК необходима при стрессе, но при ее избыточности повреждается слизистая желудка и подавляется иммунитет. Длительное перепроизводство КА, ангиотензина II и альдостерона вызывает ремоделирование сосудов и сердца (структурно-функциональные изменения), что превращает временные гипертензивные реакции в устойчивую эссенциальную гипертонию. Это можно объяснить тем, что эволюция "не находит" идеальных решений, она обычно выбирает просто достаточные. Но в определенных неблагоприятных ситуациях это и подводит организм.

Обратные связи совершенно необходимы для любой системы - и тем больше, чем она сложнее. Обратная связь - это передача управляющему механизму (на вход системы) информации о том, что делается в управляемом элементе (на выходе). Только зная о последнем, можно целесообразно управлять ситуацией. Положительные обратные связи используются не столь часто - тогда, когда важно эффективное и быстрое включение системы. Так, норадреналин и кортиколиберин, исходные гормоны двух основных стрессовых систем, активируют освобождение друг друга. Малые дозы эстрадиола стимулируют систему гонадолиберин - ЛГ, что увеличивает секрецию эстрадиола фолликулами яичника. Этот феномен развивается во время пубертации и характерен для зрелой женщины. Вероятно, он лежит и в основе стимуляции коитусом овуляции у кошек и крольчих. Адреналин через β_2 -адренорецепторы пресинаптического нейрона увеличивает освобождение норадреналина в синапс.

Гораздо распространеннее и важнее отрицательные обратные связи - как внутри-, так и межсистемные. Для всех систем либерин - тронин - периферический гормон характерно ингибирование последним (йодтиронином, ГК, тестостероном, большими дозами эстрадиола) данной системы на уровнях гипоталамуса и гипофиза. КА через α_2 -адренорецепторы пресинаптического нейрона ингибируют освобождение норадреналина в синапс. Глюкагоновая гипергликемия, паратириновая гиперкальциемия и вызванное АДГ снижение осмотического давления плазмы уменьшают секрецию вызвавших их гормонов. Это - внутрисистемные отрицательные обратные связи, обеспечивающие самоограничение секреции гормона.

Межсистемные отрицательные обратные связи тоже могут замыкаться как гормоном, так и вызванным им сдвигом. При адреналиновой гипергликемии секреция инсулина увеличивается в результате стимуляции β -клеток островков Лангерганса как адреналином (через β_2 -адренорецепторы), так и глюкозой; кроме того снижается секреция глюкагона. Любая гиперкальциемия уменьшает секрецию паратирина и синтез кальцитриола. Гипотензия стимулирует выделение

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

норадреналина, ангиотензина II, альдостерона и эндотелина, гипертензия - увеличение в крови НУП, брадикинина и аденомедуллина. Задержка альдостероном NaCl и воды в организме вызывает освобождение НУП и дофамина. Накопление ЦК индуцирует супрессоры цитокиновых сигналов (СЦС, SOCS), ослабляющие или блокирующие действие первых [44, 45]. Отрицательные обратные связи нужны для обратимости вызванных гормонами сдвигов, для восстановления гомеостаза. Ослабление этих связей приводит к нарастающему избытку периферического гормона и его действия и в результате к серьезной патологии. Так, дефицит СЦС приводит к переходу воспаления из защитной реакции в опасный патологический процесс или в трудно излечимую хроническую форму, а полный нокаут гена СЦС смертелен [46].

Более сложный пример - регуляция половой системы. Тестостерон и большие дозы эстрадиола замыкают отрицательные, малые дозы эстрадиола - положительные обратные связи, преимущественно регулирующие секрецию ЛГ. Выделение ФСГ контролируется другими гормонами фолликулов яичников и клеток Сертоли яичек: увеличивается активином, снижается ингибином, а фоллистатин прямо связывает и ингибирует активин [47]. Это обеспечивает тонкую и дифференцированную регуляцию.

Обратимость действия гормона (временность реакции на него) важна для готовности в любой момент реагировать на любую новую ситуацию, отличающуюся от предыдущей, для предупреждения опасной или длительной избыточной функции гормональных систем. Хорошо известно, что чрезмерное освобождение глутамата и его действие на соседние нейроны повреждает их в результате избыточного входа ионов Ca^{2+} (эксайтотоксичность), а также накопления NO. Это происходит, например, при ишемическом инсульте. Слишком сильная и слишком длительная секреция адреналина вызывает переход обратимого шока в необратимый, а экстремальный выброс огромных количеств может привести к быстрой смерти от отека легких. Тяжесть воспаления зависит от накопления не только ЦК, но и простагландинов и лейкотриенов. Развитие кахексии при раке или тяжелой инфекции связано со сверхэкспрессией TNF- α .

Обратимость действия гормонов обеспечивается не только их адекватным ситуацией дозированным освобождением и отрицательными обратными связями. Вначале происходит диффузия гормона из зоны его действия (например, из синапса или участка ткани) в межклеточную жидкость, а из нее в кровь. Важную роль играет ферментативный метаболизм гормонов, который может происходить прямо в синапсе (ацетилхолинэстераза), в крови (ацетилхолина - сывороточной холинэстеразой; брадикинина - ангиотензин-превращающим ферментом; НУП и аденомедуллина - нейтральной эндопептидазой) или в печени (метаболизм аминов, стероидов, инсулина и др.). НТ (аминокислоты, КА, серотонин) в синапсе подвергаются обратному захвату пресинаптическим нейроном или глией с последующим переносом в везикулы на специфических транспортерах. Все эти механизмы приводят к инактивации гормонов, ослабляющей или прекращающей их действие.

Важные особенности гормональных регуляций - множественность и дуализм. Они обеспечивают адекватный ответ на любую физиологическую и патологическую ситуацию, возможность и надежность тонкого приспособления к самым разным обстоятельствам. **Множественность регуляций** любого важного биологического параметра проявляется в одинаковом конечном эффекте целой группы гормонов. Например, общеизвестны такие группы активирующих гормонов, как анаболические (ФРК, СТГ, ИФР-1, инсулин, андрогены), гипергликемические (глюкагон, адреналин, ГК, СТГ), липолитические (КА, лептин, йодтиронины, АКТГ), гиперхолестеринемические и/или способствующие атеросклерозу (КА, ГК, андрогены, ангиотензин II, тромбоксаны), гипертензивные и/или удерживающие Na^+ в крови (норадреналин, ангиотензин II, эндотелины, уротензин, альдостерон), активирующие нейроны (глутамат, КА, кортиколиберин,

тиролиберин, йодтиронины), вызывающие боль (кинины, эйкозаноиды, ЦК, гистамин, глутамат, вещество Р), усиливающие аппетит (нейропептид Y, галанин, меланин-концентрирующий гормон, грелин), увеличивающие рост тела (ИФР-1, СТГ, инсулин), индуцирующие ангиогенез (сосудисто-эндотелиальный ФР, фибробластный ФР, ФР из тромбоцитов, ангиопоэтин-1, сфингозин-1-фосфат, нейротрофины), стимулирующие воспаление (ИЛ-1, -12 и -18, TNF- α , интерферон (ИФН)- γ , хемокины, эйкозаноиды, GM-CSF-стимулирующий фактор, фактор активации тромбоцитов). Большинство самых разных ФРК увеличивает пролиферацию клеток. Дофамин и опиоиды вызывают удовольствие (эмоциональное вознаграждение). Однако наличие одинаковых или близких частных эффектов не отменяет того, что каждый из гормонов действует намного сложнее и комплекснее (см. ниже).

Дуализм регуляций (двойственность) может быть характерен для самого гормона, который в разных условиях (и, конечно, через разные механизмы, - см. ниже) проявляет прямо противоположные эффекты. Так, глицин - основной тормозной медиатор спинного мозга и он же участвует в действии основного возбуждающего медиатора головного мозга глутамата. Адреналин как суживает, так и расширяет сосуды: первое обычно проявляется в брюшной полости и коже, второе - в скелетных мышцах. Йодтиронины в больших дозах увеличивают катаболизм белков, в малых - стимулируют анаболизм. ГК снижают отложение жира на конечностях, но увеличивают на туловище и шее; стимулируют апоптоз лимфоцитов и макрофагов, но ингибируют его в резидентных - в основном в железистых клетках [42]. Паратирин в больших дозах вызывает превращение остеобластов в остеокласты, что приводит к резорбции кости, в малых дозах, наоборот, увеличивает образование кости и помогает при остеопорозе [48]. ТФР- α стимулирует деление и рост фибробластов, но ингибирует большинство других клеток. Дуализм может зависеть от характера секреции гормона: нормальное пульсирующее выделение либеринов и тропинов обычно стимулирует, а непрерывное - ингибирует секрецию тропинов и половых гормонов. Последнее используют при гормонозависимых опухолях молочной железы и простаты: для подавления секреции половых гормонов применяют длительно и непрерывно действующие аналоги гонадолиберина. При заболеваниях, вызывающих тяжелый стресс и кригическое состояние, пульсирующая секреция гормонов уменьшается, что ухудшает состояние органов [49]. Нарушения пульсирующего выделения инсулина и лептина снижают их действие.

Однако гораздо чаще дуализм регуляции процесса (функции) достигается противоположными эффектами разных гормонов. Мы уже привели ряд примеров в разделе об обратных связях. Добавим, что всем группам гормонов, стимулирующих те или другие функции, соответствуют группы антагонистических гормонов: катаболические (КА, ГК, большие дозы йодтиронинов), гипогликемический и антилипидический инсулин, гипохолестеринемические и/или замедляющие атеросклероз (эстрогены, йодтиронины, простациклины), гипотензивные и/или натриуретические (брадикинин, NPY, адреномедуллин, PGI₂ и E₂, уродилатин, белок, родственник кальцитонину - CGRP, урогуанилин), ингибирующие пейроны (ГАМК, глицин, адипонин), обезболивающие (опиоиды, нейропептиды, кальцитонин, КА, ГАМК, аденозин, эндоканнабиноиды), снижающие потребление пищи (лептин, α -MST, кортиколиберин, амилин, холецистокинин), уменьшающие воспаление (ГК, ТФР- β , ИЛ-4, -10, -13, ИФН- α , α -MST, КА), ингибирующие пролиферацию (ТФР- α , соматостатин, ретиноат, кальцитриол, церамид), защищающие от апоптоза (ИФР-1, гепатоцитарный фактор роста, эритропоэтин, сфингозин-1-фосфат, лизофосфатидат). Дуалистична тонкая регуляция иммунных ответов: ИЛ-12, ИФН- γ и TNF- α индуцируют Th1-зависимые клеточные ответы, а Th2-зависимые ИЛ-4 и -10 их ингибируют; ИФН- γ в свою очередь ингибирует активность Th2-зависимых цитокинов [50]. Эффекты ИЛ-1 ингибируются антагонизмом его

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

рецептора (IL-1ra); MCP-2 снижает действие моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [51]; выделение дофамина из мезолимбических нейронов ингибируется вазоактивным интестинальным пептидом [26]; провоспалительным простаноидам и лейкотриенам противостоят противовоспалительные и цитопротекторные липоксины [52].

Дуализм регуляций позволяет более точно стабилизировать параметры на нужном уровне и обеспечить быструю переключения. Возможно, он способствует ритмичности многих биохимических и физиологических процессов ("колебания весов"). Редкое и поэтому важное исключение - односторонняя регуляция функций митохондрий: КА, глюкагон, ангиотензин II и АДГ увеличивают потребление O_2 , окисление субстратов, функционирование цикла Кребса и дыхательной цепи, но гормоны, ингибирующие митохондрии, пока не выявлены [53].

Важная особенность большинства гормонов - плейотропность (многообразие) действия каждого из них на организм. Она оказывается все большей по мере изучения гормона. Так, КА вначале рассматривали только как краткосрочные гормоны стресса, при этом их прямое действие на окислительно-восстановительные процессы отрицалось. Нам удалось обнаружить, что они активируют цикл Кребса, другие функции митохондрий [53] и обмен глутатиона [54]. Затем оказалось, что КА участвуют в регуляции матричных синтезов и основных процессов, определяемых геномом: памяти и обучения, длительной адаптации, роста, деления, миграции и дифференциации клеток, клеточного стресса, ремоделирования сосудов и сердца (гипертрофия, гиперплазия, фиброз, кардиомиопатия) (см. [12]). Ремоделирование сосудов и сердца вызывается также ангиотензином II и альдостероном. Они же увеличивают объем плазмы крови в результате не только реабсорбции соли и воды почками, но и действия на головной мозг, вызывающего жажду и/или солевой аппетит. Ангиотензин II вызывает в стенке сосуда накопление активных форм O_2 и воспаление и уже рассматривается как ФРК, хемокин и "истинный ЦК" [55]. Дофамин не только регулирует моторику и ингибирует секрецию пролактина, но и необходим для эмоциональных реакций, в том числе вознаграждения (при питании, сексе, игре, обучении, лекарственной зависимости/наркомании), исследовательской и творческой активности (см. [12]). За это открыты А. Карлсон и П. Грингард удостоены Нобелевской премии 2000 г. Кроме того, дофамин - паракринный и аутокринный гормон ЖКТ и почек, первый гормон, регулирующий функцию не мозгового, а коркового слоя почки, и первый почечный натриуретический гормон (см. [12]). ГАМК - не только главный ингибиторный НТ головного мозга, но и регулирует агрегацию тромбоцитов, акросомальную реакцию сперматозоидов, ингибирует миграцию раковых клеток. Лизоллипиды (сфингозин-1-фосфат, лизофосфатидат) стимулируют пролиферацию и выживаемость клеток, их миграцию, организацию цитоскелета, хемотаксис, ангиогенез, заживление раны, иммунные реакции.

Женские половые гормоны обладают многими дополнительными функциями. Эстрадиол снижает ЛПНП и необходим для прочности и надежности костной ткани, поэтому в менопаузе ускоряется развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца, легко возникают переломы. Для лечения этих нарушений широко применяют заместительную терапию эстрогенами, но они увеличивают риск рака молочных желез. Эстрадиол включается в сексуальную дифференциацию и созревание головного мозга, определяет особенности не только сексуального поведения, но и женского интеллекта и эмоциональности, стимулирует познание: выполняет функции антиоксиданта и нейропротектора при травмах, инсульте и воспалении, снижает повреждения, вызываемые избытком возбуждающих аминокислот и риск развития болезни Альцгеймера (с ее частота увеличивается после климакса) и паркинсонизма, стимулирует регенерацию, синаптогенез и вставление дендритов, снижает судороги [56-58], активирует нейроны гипоталамуса, выделяющие гормоны и НТ [59]. Прогестерон также обладает нейропротекторными и антиоксидантными свойствами, снижает

иммунное воспаление, но его эффекты скорее терапевтические [56, 58]. В головном мозге синтезируются многие стероидные гормоны: эстрадиол, тестостерон, дигидроэпиандростерон и их сульфаты [60]. Образуются и стероидные гормоны с необычными функциями: две родственные группы ингибирующих модуляторов - метаболиты прогестерона нейроактивные стероиды и синтезируемые в самом мозге из холестерина нейростероиды. Первые через особый сайт на ГАМК_A-рецепторе снижают активность головного мозга, а их дефицит за 2 недели до менструации участвует (наряду с серотонином) в развитии предменструального синдрома с характерными для него тревогой, перепадами настроения, раздражительностью, депрессией, учащением самоубийств [61, 62]. Можно предположить, что их большой избыток при беременности способствует уменьшению возбудимости мозга и самоуглубленности. Нейростероиды снижают тревогу, увеличивают аппетит и сон; они индуцируются стрессом и тормозят его эффекты, способствуют восстановлению гомеостаза. Эти данные привели к обобщению, что головной мозг, подобно коре надпочечников, гонадам и плаценте - стероидогенный орган [63]. Кроме известных функций, пролактин стимулирует не только материнскую, но и отцовскую любовь к потомству [64]. СТГ, пролактин, лептин, кальцитриол, кроме ранее известных функций, стимулируют иммунитет, а лептин - и половое созревание [23, 35, 45, 65].

Инсулин не только регулирует все виды обмена, он, благодаря рецептор-активируемому транспорту, входит в головной мозг, где является нейромодулятором, особенно по отношению к энергетическому гомеостазу, питанию и познанию. Предполагается, что инсулин и ИФР-1 тормозят развитие болезни Альцгеймера, так как при ней происходит десенситизация рецепторов инсулина и снижается его концентрация в мозге [66-68]. Инсулин и сенситизирующие к нему тиазолидинионы обладают противовоспалительным действием [69]. Увеличение инсулином пролиферации клеток известно, но появились данные о его возможном значении в злокачественном росте [70].

Установлены синтез в головном мозге СТГ, ИФР-1 [71], ангиотензина [72], ИНФ-γ [73], ФФР [74] и влияние на мозг амилина [75], аденомедуллина [76], эритропоэтина [77], кальцитриола [78] и др. Очевидно, что очень многие гормоны всех биохимических классов выполняют и функции нейромодуляторов.

В 80-ые годы противовоспалительный эффект ГК в основном объясняли репрессией липокортина-1 (ныне аннексин-1) → ингибированием фосфолипазы A₂ и в результате снижением синтеза эйкозаноидов [7]. Но теперь ясно, что эффект ГК намного более комплексный: они также ингибируют синтез цитокинов, NO, молекул клеточной адгезии, матриксных металлопротеиназ, освобождение гистамина и кининов, снижают миграцию и активность клеток крови, макрофагов, лимфоцитов, натуральных киллеров, тучных клеток [79 и мн. др.].

Наконец, многие гормоны образуются не только в широко известных органах и клетках, но и там, где раньше этого совсем не предполагали. Давно известно, что ряд идентичных пептидов синтезируется в мозге и ЖКТ. Хотя основной синтез СТГ происходит в аденогипофизе, ИФР-1 - в печени, лептина - в адипоцитах, они образуются в плаценте, тканях плода, клетках половых органов, в воспалительных и иммунных клетках [35]; ТНФ-α образуется в воспалительных клетках и адипоцитах [80], дофамин - в мозге, почках и ЖКТ (см. [12]), кортизол и альдостерон - в коре надпочечников и сердечно-сосудистой системе [81, 82], проопиомеланокортин - в гипофизе, мозге и коже [83]. Очевидно, что в таких случаях неизбежно появляются новые эффекты и плеiotропность гормона значительно обогащается. Следовательно, неверно мнение [14], что только для ЦК характерны образование в разных клетках и плеiotропность действия. Это общие признаки многих гормонов разных классов.

Обобщение, что "каждый пептидный регулятор...действует прямо или косвенно на все изучаемые физиологические функции" [84], является преувеличением, но содержит рациональное зерно. Последнее относится и к

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

другим гормонам. Плейотропность создает большие трудности в создании классификации гормонов по выполняемым ими функциям.

Очень частое явление - **взаимодействие гормонов** (cross-talk - "переговоры"). Рассмотрим некоторые прямые взаимодействия. Ангиотензин II вызывает освобождение норадреналина из симпатических нервов и альдостерона из клубочковой зоны коры надпочечников, что приводит к дублированию основных эффектов ангиотензина II - вазострикции и увеличения объема плазмы (оба эффекта повышают артериальное давление). Дофамин ингибирует секрецию пролактина, АДГ, ангиотензина, альдостерона (см. [12]). Лептин увеличивает секрецию СТГ, инсулина, КА, йодтиронинов, половых гормонов, он же необходим для действия инсулина, а ИФР-1 - для действия СТГ и инсулина [45]. АДГ синергично с кортиколиберином активирует секрецию АКТГ и ГК. ИЛ-1 β , проникая в мозг, увеличивает выделение простагландина E₂, что вызывает общие признаки воспаления - боль и лихорадку. Лейкотриены и Th-2-цитокины позитивно влияют на образование друг друга. КА и ГК часто ингибируют продукцию провоспалительных ЦК ИЛ-12, TNF- α , ИФН- γ и стимулируют противовоспалительные ИЛ-10, -4 и TFR- β [85].

Кортизол и синтетические ГК снижают освобождение кининов и гистамина, репрессируют синтез проопиомеланокортина, эйкозаноидов, ЦК. Кроме того, ГК обладают перmissiveм (позволяющим) эффектом, при этом не только увеличивают активность КА, но и снижают вызываемые их длительным действием увеличение проницаемости сосудов, потерю плазмы и переход шока в необратимый. Эстрадиол увеличивает освобождение кортиколиберина и норадреналина, а кортиколиберин и ГК ингибируют секрецию ЛГ, прогестерона и эстрадиола. Поэтому у женщин, приговоренных к смерти, отсутствуют менструации [86]. Эстрадиол увеличивает действие прогестерона и кооперативно с ИФР-1 влияет на развитие нейронов, их пластичность, нейроэндокринные реакции и ответы на повреждения [87]. Половые гормоны ингибируют действие ЦК: эстрадиол - Th-1-, а тестостерон - Th-2-зависимых [88]. ЛГ и пролактин увеличивают синтез ПГ F_{2 α} . Андрогены ингибируют эффекты эстрогенов в женском организме, а эстрогены - действие андрогенов у мужчин; это широко используется для лечения гормонозависимых опухолей половых органов. Стресс индуцирует нейростероиды, а они тормозят его эффекты, что способствует восстановлению гомеостаза. Эти и многие другие взаимодействия гормонов - вместе с обратными связями и дуализмом - способствуют оптимальному выполнению их разнообразных функций.

Таким образом, описанные и подтвержденные многочисленными примерами особенности гормональных регуляций носят общий характер, так как распространяются на все классы гормонов: циркулирующие, тканевые и нейrogормоны/НТ. Это еще с одной стороны подтверждает, что, несмотря на огромное количество и многообразие гормонов, они представляют целостную систему.

4. ОБМЕН ГОРМОНОВ

Синтез и метаболизм гормонов, их секреция и транспорт изложены в ряде руководств [3, 6, 7-12], поэтому обратим внимание только на некоторые моменты.

Белково-пептидные прогормоны активируются ограниченным протеолизом, превращающим их в активные гормоны. Этот процесс может быть однократным (кинины), двукратным (инсулин, ангиотензин II) или многократным (образование из белка проопиомеланокортина опиоидов, меланокортинов и липотропинов). Иногда ограниченный протеолиз происходит не в синтезирующих клетках, а в плазме крови (кинины, ангиотензин). В дисульфидных гормонах (инсулине, АДГ, окситоцине) как образование, так и последующий разрыв дисульфидной связи обычно катализируется ферментом тиолпротеинооксидоредуктазой при участии GSH.

Амины (КА, серотонин, мелатонин, гистамин) образуются декарбоксилированием аминокислот при участии пиридоксальфосфата; этому часто предшествует гидроксилирование с использованием тетрагидриобиптерина

и/или аскорбата. Для синтеза адреналина и мелатонина необходимы метилтрансферазы и S-аденозилметионин. Декарбоксилазы также образуют ГАМК из глутамата и участвуют в синтезе ацетилхолина.

Гистологи иногда выделяют систему АПУД, понимая под этим клетки, захватывающие и декарбоксилирующие предшественники аминов. Однако, кроме хромоаффинных клеток, в нее включают ряд желез и клеток (гипофиз, С-клетки щитовидной железы, клетки ЖКТ и дыхательного тракта), для которых характерно образование не аминов, а белково-пептидных гормонов. С точки зрения биохимии термин АПУД необоснован.

Стероиды образуются из холестерина путем гидроксирования и укорочения или полного удаления боковой цепи; синтез эстрогенов дополнительно включает ароматизацию одного из колец. Восстановление тестостерона в органах-мишенях приводит к образованию истинного (более активного) гормона дигидротестостерона. Тироксин уже после секреции активируется дейодиназами в трийодтиронин. Эйкозаноиды (простаноиды и лейкотриены) образуются из полиненасыщенных жирных кислот через эпоксиды и гидроперекиси; для их синтеза, особенно лейкотриенов, нужен GSH (он - компонент лейкотриена C).

Заслуживает внимания необходимость для синтеза гормонов незаменимых пищевых веществ: аминокислот тирозина, триптофана, метионина, гистидина и др., полиненасыщенных жирных кислот, витаминов фолата, B₁₂, B₂, B₆, PP, C, A, D и элементов Zn, Fe, J, для инактивации - Mg и Cu.

Между двумя группами гормонов есть существенные различия в их транспорте в плазме крови: липофильные гормоны переносятся специальными белками-транспортерами, гидрофильные гормоны (их большинство) - в виде истинного раствора в плазме. Первые, пока они связаны, неактивны и недоступны для ферментов метаболизма; освобождаются они медленно; поэтому периоды их полужизни в крови (T_{0,5}) - 0,5-1,5 ч (стероиды) или 1,5-6,5 суток (йодтиронины). Гидрофильные гормоны легко диффундируют из плазмы, быстро действуют на клетки и быстро метаболизируются, их T_{0,5} - <1-158 мин.

А.М. Утевский, основываясь на легком превращении адреналина в хиноидные продукты окисления, выдвинул интересное представление, что метаболизм гормона не обязательно является его инактивацией, что, утрачивая одни функции, гормон может приобретать новые [89]. Эта оригинальная идея оказалась правильной для других гормонов: перехода прогестерона в нейроактивные стероиды, эстрогенов в катехолэстрогены, андрогенов яичек и коры надпочечников в эстрогены, дофамина в норадреналин, серотонина в мелатонин, тироксина в трийодтиронин.

5. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГОРМОНАМ

Ее увеличение с возрастом реакции на гормон называют сенсибилизацией. Она впервые была обнаружена по отношению к ацетилхолину при денервации скелетных мышц и часто развивается при длительном введении блокаторов различных рецепторов. Уменьшение чувствительности со снижением реакции на гормон - десенсибилизация возникает при длительном действии гормона, его избытке и при длительном введении агонистов рецепторов, например, длительном лечении бронхиальной астмы β₂-агонистами [3]. Такая десенсибилизация рецепторов - результат понижающей регуляции и она полезна, так как обеспечивает обратимость действия гормона. Следовательно, клетка снижает вызванные гормонами изменения своего гомеостаза.

Чувствительность к гормонам может изменяться с возрастом. Так, у развивающегося плода и вскоре после родов рост в основном определяется ИФР-1, а СТГ становится активным позднее; в дальнейшем на рост влияют уже оба гормона [18]. Чувствительность β-адренорецепторов снижена у новорожденных, недоношенных и пожилых [3]. Количество и/или чувствительность рецепторов изменяется под влиянием других гормонов: ГК индуцируют адренорецепторы в разных тканях, йодтиронины увеличивают

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

β_1 -адренорецепторы в сердце (поэтому β_1 -блокаторы снижают тахикардию при гипертиреозе) (см. [12]). К концу беременности в матке становится меньше рецепторов прогестерона и β_2 -адренорецепторов и больше рецепторов эстрогенов, окситоцина, простагландинов $F_{2\alpha}$, серотонина, α_1 -адренорецепторов, что способствует родам.

Вторичные (приобретенные) изменения чувствительности часто встречаются в патологии. Голодание уменьшает количество рецепторов СТГ и ИФР-1 (одна из причин плохого роста голодающих детей), ожирение и сахарный диабет II - рецепторов инсулина и лептина, сердечная недостаточность - α_1 -адренорецепторов в сердце. При бронхиальной астме избирательно и резко падает чувствительность β_2 , но остается неясным - это первичный дефект или результат десенситизации из-за терапии β_2 -агонистами [3, наши данные]. Вирусный гепатит снижает чувствительность всех типов адренорецепторов, особенно α_2 и β_2 , что объясняет отсутствие симпатикогенных реакций, несмотря на выраженное накопление адреналина в организме (см. [12]). Гормонзависимые раки молочной железы и простаты вначале часто сохраняют функциональные рецепторы и поэтому поддаются терапии блокаторами рецепторов или агонистами рецепторов противоположного пола, но позднее развивается резистентность к такой терапии. Это может быть результатом как лечения (десенситизация), так и прогрессирующей малигнизации (дедифференцировка). Если суммировать наследственные и приобретенные нарушения чувствительности к гормонам, то они встречаются чаще, чем гипер- и гипогормонозы вместе [29].

6. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Действие гормонов на клетку всегда опосредовано **сигнал-трансдукторными системами (СТС) - последовательностью белков и иногда малых молекул, которые воспринимают, преобразуют, резко усиливают и передают друг другу гормональные и иные внеклеточные сигналы во все части клетки.**

Первичное восприятие гормональных сигналов осуществляется разными типами рецепторов - это совершенно обязательный и наиболее специфичный компонент СТС. Именно поэтому мы включили этот пункт в само определение гормона. Различают 7-трансмембранные (G-белок-сопряженные, G-БСР), одно-трансмембранные рецепторы (канальные, ферментные и ассоциированные с тирозин- или протеинкиназами (ТК, ПК)) и внутриклеточные рецепторы. Дальнейшая передача сигнала осуществляется вторыми посредниками и/или ПК (серин/треонинowymi и/или ТК) и комплексами липофильных гормонов с их рецепторами (ЛГР). ПК активируют ферменты, ионные каналы, факторы трансляции и другие белки. Передача сигнала к геному реализуется белками или белковыми комплексами: латентными цитозольными транскрипционными факторами (ТФ), активированными фосфорилированием; ПК, активирующими в ядре резидентные ТФ; липофильный гормон-зависимыми ТФ (ЛГР). Все перечисленные ТФ соединяются с гормон-реактивными элементами генома, функционально аналогичными энхансерам и сайленсерам (усилителям или "глушителям" транскрипции). Для действия ЛГР в ядре важны их комплексообразование с белками-коактиваторами и стимуляция ацетилирования гистонов. В целом эти механизмы обеспечивают регуляцию как метаболизма и функций, так и геномных процессов [1, 2, 4, 8, 9, 90-93].

Концентрация гормонов в плазме крови и межклеточной жидкости обычно 10^{-15} - 10^{-6} М [4, 22], что слишком мало для прямого влияния на клетку. Одна из важнейших функций СТС - усиление гормонального сигнала. Это происходит на каждом этапе: концентрация вторых посредников - уже 10^{-7} - 10^{-6} М, а концентрации метаболитов и ионов обычно 10^{-4} - 10^{-3} М, то есть общий коэффициент усиления равен 10^5 - 10^{11} . Это называют каскадным механизмом усиления сигнала. Он характерен и для СТС без вторых посредников.

Из компонентов СТС наиболее общими и важными являются рецепторы и

ПК. Кроме того, среди новых эффективных лекарств действующие на рецепторы составляют 2/3 [94], а среди исследуемых мишеней лекарств ПК составляют 1/3 [95]. Первые признаны лекарствами XX века, вторые, вероятно, станут лекарствами XXI века. Продажа этих лекарств в сумме достигает десятков миллиардов долларов [94].

Вначале исследование механизмов действия гормонов основывалось на представлении, что каждому классу последних всегда соответствует определенный тип СТС: нейромедиаторам - системы с ионотропными (канальными) рецепторами; большинству циркулирующих гормонов и нейромодуляторов - системы с G-БСР, вторыми посредниками и ПК; факторам роста клеток - системы с рецепторными ТК - МАПК (митоген-активируемыми ПК); цитокинам - системы с нерецепторными (внутриклеточными) ТК - ТФ СТАТ; липофильным гормонам - внутриклеточные рецепторы (гормон-зависимые ТФ) [1, 2, 8, 9, 90]. Однако постепенно все больше накапливались новые факты, потребовавшие отказа от исходной парадигмы [91, 96, 97].

Установлено, что рецепторные ТК передают сигналы ФРК и инсулина не только через МАПК, но и через фосфолипазу С (поэтому в реализации эффектов ФРК важную роль играет Ca^{2+} [98]) и систему фосфатидилинозитол-3-киназа (ФИЗ-К) - ПКВ, причем для инсулина последний путь является наиболее важным. Все указанные каскады ПК активируют СТАТ [91, 95]. Нерецепторные ТК опосредуют эффекты ЦК, СТГ, пролактина и лептина не только через СТАТ, но и через МАПК, ФИЗ-К - ПКВ, ТФ NF-κB и NO [99, 100]. Следовательно, механизмы действия ФРК, ЦК и некоторых гормонов сильно сблизились.

Хемокины [51, 101], циркулирующие гормоны и НТ [102-104] через G-БСР включают не только системы вторых посредников, но и рецепторные и нерецепторные ТК и далее все СТС, характерные для ФРК и ЦК (явление трансактивации). Кроме того, 7-трансмембранные рецепторы передают гормональные сигналы и без участия G-белков: активируют МАПК и СТАТ, что даже привело к предложению отказаться от термина "G-БСР" в пользу "7-трансмембранных рецепторов" [105]. В результате целый ряд циркулирующих гормонов и НТ обладает выраженными геномными эффектами как на биохимическом, так и на клеточном уровне. В то же время система МАПК активирует геномные эффекты ПКА и синтез КА [91].

С другой стороны, липофильные гормоны обладают не только геномными, но и кратковременными (с-мин) эффектами, которые реализуются вторыми посредниками (сАМР, Ca^{2+} , инозитолтрифосфатом), ПК (ПКС, МАПК, ФИЗ-К, ТК), NF-κB и NO, то есть используют СТС, характерные как для циркулирующих гормонов и НТ, так и для ФРК [106-109].

Наконец, регуляция транскрипции гормонами всех классов и различными СТС требует рекрутирования белков-коинтеграторов СВР и p300, ацетилирующих гистоны и объединяющих активированные ТФ с базальной машиной транскрипции (см. рис. 4 в [12]), в результате последняя становится непосредственным исполнителем гормональных сигналов. Очевидно, это общее конечное звено для гормонов всех классов.

Все это означает, что один и тот же гормон может действовать через разные СТС, а разные гормоны - через одну и ту же. Механизмы действия гормонов являются разнообразными и комплексными, в них рекрутируются различные системы. Они включают не только "свои", но и "чужие" СТС, происходит их "обобществление" гормонами. В механизмах действия гормонов широко используется модульный принцип организации и функционирования СТС, что обеспечивает их многообразие и гибкость. Они могут собираться из разных модулей, как сложный прибор или дом собирают из типовых блоков.

Следовательно, за последние 2-3 года стало ясно, что механизмы действия гормонов разных классов могут быть близки, а иногда и идентичны. Это еще одно доказательство принципиального единства всех систем межклеточной регуляции.

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

Специфичность гормональных механизмов не абсолютна, а относительна, как относительна специфичность ферментов. Это еще раз подтверждает необходимость их объединения в одну общность - гормонов, так же, как отдельные семейства белков объединяются в суперсемейства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование общих свойств, особенностей и молекулярных механизмов действия гормонов развивается чрезвычайно быстро и вносит важный вклад в продолжающуюся революцию в биологии. За последние 15 лет установлено, что гормоны регулируют все жизненные процессы - не только метаболизм и функции клеток и органов, но и матричные синтезы (транскрипцию, трансляцию) и другие процессы, определяемые геномом (пролиферацию, рост, миграцию, дифференцировку и выживание клеток, адаптацию, клеточный шок, апоптоз, злокачественную трансформацию). У большинства гормонов обнаружено много новых эффектов, их действие оказалось плеiotропным. Обобщены основные свойства и особенности гормональных регуляций.

Открыты главные пути передачи гормональных сигналов в гиалоплазму и ядро клетки, установлены взаимопереклечения и взаимодействия этих систем. Действие всех гормонов носит комплексный характер, в его механизмы рекрутируются разные системы. СТС клетки построены и функционируют по модульному принципу, что обеспечивает их многообразие и гибкость.

Есть все основания для заключения, что созрело объединение всех типов межклеточных рецепторных регуляторов - циркулирующих гормонов, нейрогормонов/НТ (нейромедиаторов и нейромодуляторов) и тканевых гормонов (ФРК, ЦК, эйкозаноидов, аминов и др.) - в целостную общность "гормоны". Это аргументируется принципиальным единством их биологических функций и значения, основных особенностей и свойств, молекулярных механизмов их действия. Важным дополнительным доводом является размытость границ между разными классами регуляторов, выявленная нами при количественном анализе данных базы PubMed/ Medline. Науку о гормонах в целом целесообразно называть гормонологией. Этот новый широкий термин учитывает историческую сложившуюся ограниченность эндокринологии малым количеством гормонов - тех, которые образуются в эндокринных железах и/или клетках.

Достижения гормонологии прочно вошли в сокровищницу современной биологии и широко используются в других ее разделах - клеточной биологии, физиологии, фармакологии. Они приносят огромную пользу медицине и уже не только для понимания патогенеза болезней, но и как основа терапии наиболее распространенных болезней. Вещества, избирательно действующие на реализацию эффектов гормонов или их обмен, составляют 2/3 всех современных лекарств. Нет сомнений, что польза для медицины и других прикладных наук будет серьезно и быстро нарастать.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Berg J.M., Timoczko J.L., Stryer L. (2002) Biochemistry, 5 ed., W.H. Freeman Co., N.Y.*
2. *Garrett R.H., Grisham Ch.M. (1995) Molecular Aspects of Cell Biology, Saunders College Publ., Fort Worth, Philadelphia, pp. 1180-1254.*
3. *Лавин Н (ред.) (1999) Эндокринология (пер. с англ.), Практика. М.*
4. *Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell W.W. (2000) Harper's Biochemistry, 25 ed., Appleton, Lange, Stamford, pp. 534-626, 829-849.*
5. *Баранов В.Г. и др. (1979) Физиология эндокринной системы. Руководство по физиологии Наука, Л.*
6. *Розен В.Б. (1984) Основы эндокринологии, Высшая школа, М.*
7. *Теппермен Дж., Теппермен Х. (1989) Физиология обмена веществ и эндокринной системы (пер. с англ.) Мир, М.*

8. Ткачук В.А., Ратнер Е.И. (2002) в: Клиническая биохимия (ред. В. А. Ткачук), ГЭОТАР-МЕД, М.
9. Голенченко В.А., Авдеева Л.В., Воробьева С.А. (2003) в: Биохимия (ред. Е.С. Северин), ГЭОТАР-МЕД, М., сс. 248-263, 545-615.
10. Старкова Н.Т. (ред.) (2002) Клиническая эндокринология, Питер, СПб.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. (2000) Эндокринология, Медицина, М.
12. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. (2002) Вопр. мед. химии, **48**, 44-67.
13. Лейкок Дж. Ф., Вайс П.Г. (2000) Основы эндокринологии, 3 изд. (пер. с англ.) Медицина, М.
14. Ляшенко А.А., Уваров В.Ю. (2001) Успехи соврем. биологии, **121**, 589-603.
15. Захаров Ю.М. (2002) Вестник РАМН, № 6, 58-60.
16. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. (1997) Биохимия, **62**, 1369-1372.
17. Skerry T.M., Genever P.G. (2001) Trends Pharmacol. Sci., **32**, 174-181.
18. Butler A.A., Yakar Sh., LeRoith D. (2002) News Physiol. Sci., **17**, 82-85. ?
19. Кулинский В.И., Ольховский И. А. (1992) Успехи соврем. биологии, **112**, 697-714.
20. Кулинский В.И. (1994) Вопр. мед. химии, **40**(6), 14-18.
21. Кулинский В.И. (2003) Лекционные таблицы по биохимии, вып. 5, 5 изд., ИГМУ, Иркутск.
22. Кулинский В.И. (1980) Успехи соврем. биологии, **90**, 382-393.
23. Панков Ю.А. (1998), Биохимия, **63**, 1600-1615; (2000) Пробл. эндокринол., **46**(2), 3-8
24. Улумбеков Э.Г., Чельшев Ю.А. (ред) (2001) Гистология ГЭОТАР-МЕД, М. с.266.
25. Литвицкий П.Ф. (2002) Патофизиология, **2**, ГЭОТАР-МЕД, М., с. 316.
26. Акмаев И.Г. (2003) Успехи физиол. наук, **34**(4), 4-15.
27. Wilder R.L., Eskandari F., Sternberg E.M. (2002) Ann. N.Y. Acad. Sci., **966**, 13-27.
28. Petrovsky N. (2001) Immunol. Cell Biol., **79**, 350-357.
29. Wilson J.D. (2000) Ann. Rev. Physiol., **62**, 947-950.
30. Эллиот В., Эллиот Д. (2000) Биохимия и молекулярная биология, НИИ биомед. химии, М., сс. 291-310.
31. Pico C., Oliver P., Sanchez J., Palou A. (2003) Brit. J. Nutr., **90**, 735-741.
32. Brown E. M. (2000) Rev. Endocrinol. Metab. Disord., **1**, 307-315.
33. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. (2001) Основы патохимии, изд. 2, Элби-СПб, СПб, сс. 424-641.
34. Уайт А., Хендлер Ф.Х., Смит Э. и др. (1981) Основы биохимии (пер. с англ.), т.3, с.1529-1702.
35. Панков Ю.А. (2001) Вестник РАМН, № 5, 16-19.
36. Horinovich S. (2002) Front Biosci., **7**, 2045-2057
37. Акмаев И.Г., Волкова О.В., Гриневич В.В., Ресненко А.Б. (2002) Вестник РАМН, №6, 24-27.
38. Кулинский В.И. (1999) в: Энциклопедия Современное естествознание, **2** (ред. Ю. П. Алтухов), Наука-Флинта, М., с.252-254.
39. Кулинский В.И. (2000) Вестник РАМН, № 9, 39-43.
40. Wajant H. (2002), Science, **296**, 635-636.
41. Фильченков А.А. (2003) Биомед. химия, **49**, 333-359.
42. Amsterdam A., Todima K., Sasson R. (2002) Biochem. Pharmacol., **64**, 643-650.
43. Agarwal M.K., Mirshahi M. (1999) Pharmacol. Ther., **84**, 273-326.
44. Zabeau L., Lavens D., Peelman F. et al. (2003) FEBS Letts, **546**, 45-50.
45. Панков Ю.А. (2003) Успехи физиол. наук, **34**(2), 3-20.
46. Kile B.T., Alexander W.S. (2002) Cell Mol. Life Sci., **56**, 1627-1635.
47. Welt C., Sidis G., Keutmann H., Schneyer A. (2002) Exp. Biol. Med. (Maywood), **227**, 724-32.

ОБЩАЯ ГОРМОНОЛОГИЯ

48. Swarthout J.T., D'Alonzo R.C., Salvamurugan N., Partridge N. (2002) *Gene*, **282**, 1-17.
49. Van den Berghe G. (2001), *Sestr. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **15**, 405-419.
50. Hanlon A.M., Jang S., Sulgame P. (2002) *Front Biosci.*, **7**, d 1247-1254.
51. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б. (2003) Успехи соврем. биологии, **123**, 506-514.
52. Gof J., Godson C., Brady H.R., Haemathuna P. (2003) *Gastroenterology*, **124**, 1043-1054.
53. Кулинский В.И. (1997) Успехи биол. химии, **37**, 171-209.
54. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. (1990) *Физиол. ж. СССР*, **76**, 1418-1425.
55. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. (2001) *Hypertension*, **38**, 1382-1387.
56. Stein D.G. (2001) *Trends Neurosci.*, **24**, 386-399.
57. Behl C. (2002) *Nature Rev. Neurosci.*, **3**, 433-442.
58. Stein D.G., Hoffman S.W. (2003) *Pediatr. Rehabil.*, **6**, 13-22.
59. Kelly M.J., Qui J., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K. (2002) *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **83**, 187-193.
60. Shibuya K., Takata N., Hojo Y. et al. (2003) *Biochim. Biophys. Acta*, **1619**, 301-316.
61. Sundstrom F., Smith S., Gulinello M. (2003) *Arch. Women Ment. Health*, **6**, 23-41.
62. Backstrom T., Andreen L., Birzhiece V. et al. (2003) *CNS Drugs*, **17**, 325-341.
63. Mellon S.H., Griffin L., Compagnone N. (2001) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **37**, 3-12.
64. Schradin C., Anzenberger G. (1999) *News Physiol. Sci.*, **14**, 223-231.
65. Trayhurn P. (2003) *Science STKE* (169), PE7.
66. Kyriaki G. (2003) *Cell Mol. Neurobiol.*, **23**, 1-25.
67. Gasparini L., Xu H. (2003) *Trends Neurosci.*, **26**, 404-406.
68. Woods S.C., Seeley R.J., Baskin D.G., Schwartz H.W. (2003) *Curr. Pharm. Des.*, **9**, 795-800.
69. Garg R., Tripathy D., Dandona P. (2003) *Curr. Drug Targets*, **4**, 487-492.
70. Gupta K., Krishnaswamy G., Karnad A., Peiris A.N. (2002) *Am. J. Med. Sci.*, **222**, 140-145.
71. Lobis P.E., Zhu T., Graichen R., Goh E.L. (2000) *Growth Horm. IGF Res.*, **10** Suppl. B, B51-56.
72. Culman J., Blume A., Gohlike P., Unger T. (2002) *J. Hum. Hypertens.*, **16** Suppl. 3, S64-70.
73. Суркина И.Д., Гуревич К.Г. (2002) Успехи физиол. наук, **33**(3), 57-64.
74. Alzheimer C., Werner S. (2002) *Adv. Exp. Med.*, **513**, 335-351.
75. Bronsky J., Chada M., Kataska K., Prusa R. (2002) *Cesk. Fysiol.*, **51**, 176-180.
76. Taylor M.M., Samson W.K. (2002) *Microsc. Res. Tech.*, **57**, 105-109.
77. Повеценко А.Ф., Абрамов В.В., Козлов В.А. (2002) Успехи соврем. биологии, **122**, 480-488.
78. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N. et al. (2002) *Trends Endocrinol. Metab.*, **13**, 100-105.
79. Pitzalia C., Pilitone N., Perretti M. (2002) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **966**, 108-118.
80. Акмаев И.Г., Сергеев В.Г. (2002) Успехи физиол. наук, **33**(2), 3-16.
81. Sheppard K.E. (2003) *Vitam. Horm.*, **66**, 77-112.
82. Weber K.T. (2003) *J. Lab. Clin. Med.*, **142**, 71-82.
83. Raffin-Sansen M.L., de Keyser Y., Bertagna X. (2003) *Eur. J. Endocrinol.*, **149**, 79-90.
84. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. (2003) Успехи физиол. наук, **34**(1), 14-19.
85. Elenkov I.J., Crousos G.P. (2002) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **966**, 290-303.
86. Крусос Д.П., Торпи Д.Д., Голд Ф.В. (1999) *Международ. ж. мед. практики*, № 12, 23-35

87. Cardona-Gomez G.P., Mendes P., DonCarlos L.L. et al. (2002) J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., **83**, 211-217.
88. Burger D., Dayer J.M. (2002) Ann. N.Y. Acad. Sci., **966**, 464-467.
89. Утевский А.М., Осинская В.О. (1975) Укр. біохім. ж., **47**, 683-695.
90. Watling K.J. (ed.) (2001) The Sigma-RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction, 4 Edn. Natick, USA, 231 pp.
91. Cell Signaling Technology, Catalog (2003), Beverly, USA, 416 pp.
92. Смирнов А. Н. (2002) Биохимия, **67**, 1157-1181.
93. Schramek H. (2002) News Physiol. Sci., **17**(4), 62-67.
94. G-Protein Coupled Receptors (2003), IBC Life Sci., London.
95. Biondi R.M., Nebreda A.R. (2003) Biochem. J., **372**, 1-13.
96. Marais R. (ed.) (2003) Signal Transduction Special Issue FEBS Letts, **546**, 1-166.
97. FEBS Special Meeting on Signal Transduction (2003) Eur. J. Biochem., **270**, Suppl. 1, 1-238.
98. Minaron L. (2002) Int. J. Mol. Med., **10**, 671-676.
99. Meyer R.D., Rahimi N. (2003) Ann. N.Y. Acad. Sci., **995**, 200-207.
100. Yeay S., Sonenshein G.P., Postel-Vinay M. et al. (2002) Mol. Cell. Endocrinol., **188**, 1-7.
101. Wong C.K., Zhang J., Ip W.K., Lam C.W. (2002) Immunopharmacol. Immunotoxicol., **24**, 165-186.
102. Shah B.H., Catt K.G. (2003) Trends Pharmacol. Sci., **24**, 239-244.
103. Ferguson S.S. (2003) Trends Neurosci., **26**, 119-122.
104. Lowes V.L., Ip N.Y., Wong Y.H. (2002) Neurosignals, **11**, 5-19.
105. Brzostowski J.A., Kimmel A.R. (2001) Trends Biochem. Sci., **26**, 291-297.
106. Cato A.C., Nestl A., Mink S. (2002) Science STKE, (138), RE9.
107. Simoncini T., Genazzani A.R. (2003) Eur. J. Endocrinol., **148**, 281-292.
108. Boldyreff B., Wehling M. (2003) J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., **85**, 375-381.
109. Losel R.M., Falkenstein E., Feuring M. et al. (2003) Physiol. Rev., **83**, 965-1016.

Поступила 15.01.2004.

GENERAL HORMONOLOGY

V. I. Kulinsky and L. S. Kolesnichenko

Irkutsk State Medical University, ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk, 664003 Russia;
e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

Research of hormones and mechanisms of their action is one of the most rapidly developing branches of modern biology. During the last 15 years it has been shown that hormones regulate all vital processes: metabolism and functions as well as template syntheses and other cellular processes (proliferation etc.), determined by genome. The majority of hormones showed new effects, their action proved to be pleiotropic. The comparative analysis has shown the fundamental uniformity of biological functions and signification, the basic features and properties, molecular mechanisms of action for all types of intercellular receptor regulators' activity. Therefore they are appropriate to be combined into a complete community, so-called "hormones". The science of all hormones is to be defined as hormonology. The activity of hormones considerably changes upon many diseases. Substances, which influence hormonal systems, make 2/3 of modern medications.

Key words: hormones - definition, functions, peculiarities, metabolism, mechanisms of action.