

◆ ПЕРЕДОВАЯ

© Ю. А. ПАНКОВ, 2005

УДК 612.43:001.5

Ю. А. Панков

РЕВОЛЮЦИОННЫЕ ПЕРЕМЕНЫ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Эндокринология первоначально зародилась как наука о железах внутренней секреции, которые являются высокоспециализированными органами и выполняют четко очерченные физиологические функции. У этих органов отсутствуют протоки, которые выводят секрет в полости тела, и они направляют синтезируемые ими активные вещества в кровяное русло, которые с кровью распространяются по всему телу и регулируют функции разных органов. В результате успешных исследований первой половины прошлого века довольно быстро был идентифицирован ряд эндокринных желез, в состав которых вошли надпочечники, половые железы (тестикулы и яичники) и щитовидная железа, секретирующие в кровь небелковые (стероидные и тиреоидные) гормоны, а также поджелудочная, паращитовидная железа, плацента и др. Почти сразу же был выявлен центральный орган внутренней секреции — гипофиз, вырабатывающий белковые тропные гормоны (АКТГ, ЛГ, ФСГ, соматотропин, пролактин, тиреотропный гормон и др.), которые проявляют свое действие на периферии и контролируют секрецию гормонов периферическими железами внутренней секреции. Интересно, что все эндокринные органы, функционирующие независимо от гипофиза, сами секретируют в кровь гормоны белковой природы. Поджелудочная железа вырабатывает инсулин и глюкагон, паращитовидная железа — паратгормон, а плацента — хорионические гонадотропин и соматомаммотропин.

Вскоре было показано, что функция гипофиза регулируется и управляется гормонами гипоталамуса, который связан с гипофизом портальной системой сосудов. Продукты секреции гипоталамуса (тиролиберин, гонадолиберин, соматолиберин и др.) через портальную систему сосудов поступают в гипофиз и регулируют его гормональную активность. Нейрогипофиз, или задняя доля гипофиза, представляет собой вырост гипоталамуса, но морфологически он соединен в единый орган с аденогипофизом. Гормоны нейрогипофиза окситоцин и вазопрессин синтезируются в гипоталамусе, по его нейронам поступают в заднюю долю гипофиза, где накапливаются и секретируются в кровь в зависимости от возникающих потребностей организма. Сложившаяся и утвердившаяся общая схема эндокринной регуляции [1] просуществовала практически неизменной вплоть до середины 90-х годов прошлого столетия. Однако довольно быстро были открыты гормоны, которые секретируются не традиционными железами внутренней секреции, а другими органами. Оказалось, что почки выделяют в кровь ренин и ангиотензин,

регулирующие АД, но это воспринималось специалистами-эндокринологами как некое исключение из общего правила.

Примерно 4 года назад мировая общественность отмечала 100-летнюю годовщину открытия первого гормона — адреналина, секретируемого в кровь мозговым слоем надпочечников. Вскоре было показано существование его аналога норадреналина. Однако адреналин в то время еще не называли гормоном. Впервые термин "гормон" ввели Бейлис и Стейнбек в 1902 г., и гормоном стали называть секретин, вырабатываемый желудком [3]. Интересно, что термин "гормон" впервые был введен для названия вещества, секретируемого в кровь не традиционным эндокринным органом, а клетками желудка.

Следует отметить, что исследование гормонов желудочно-кишечного тракта развивалось очень быстрыми темпами и часто опережало изучение гормонов традиционных эндокринных органов. В результате, кроме секретина, были выделены и исследованы гастрин, панкреозимин, холецистокинин, бомбесин, вещество P, вазоактивный интестинальный пептид, нейротензин и десятки других соединений [2]. Одним из последних интересных гормонов желудочно-кишечного тракта стал грелин, регулирующий соматотропную функцию гипофиза.

Удивительный факт, который часто поражал специалистов, заключался в том, что как только открывали новый гормон пищеварительного тракта, всегда находились исследователи, которые сразу же показывали присутствие этого гормона в различных структурах мозга [2]. Сделанные открытия длительное время не находили удовлетворительного объяснения или какой-либо разумной интерпретации, и ученые их просто констатировали, не углубляясь в детальное обсуждение возникшей проблемы. Впоследствии появлялись специалисты, которые рассматривали мозг также как эндокринный орган, способный секретировать гормоны, что подтверждалось секрецией разных гормонов гипоталамусом — одним из отделов мозга. Так эндокринология постепенно превращалась в науку о свойствах и роли гормональных веществ, регулирующих различные физиологические функции.

Открытие лептина

Постепенно и неуклонно круг эндокринных органов расширялся очень быстрыми темпами. Выдающиеся достижения последнего десятилетия свидетельствуют, что интересным эндокринным

органом является подкожная жировая клетчатка, которая секретирует в кровь лептин, играющий важную роль в организме [3, 7, 11, 17]. Большую часть своих эффектов лептин осуществляет через воздействие на нейроны мозга, но может оказывать и прямое действие на периферические органы. При дефиците лептина или при нарушении молекулярных механизмов его действия в организме повышается аппетит, снижается энергетический обмен, развивается ожирение, блокируется эффективность действия эндогенного инсулина и других гормонов, возникает сахарный диабет, нарушается репродуктивная функция, у женских особей развивается поликистоз яичников, задерживается рост тела и выявляются другие формы патологии. Если эти формы патологии были вызваны дефицитом лептина, то введение гормона восстанавливает нарушенные функции до нормы. Более трудной задачей является исправление патологии, которая связана не с отсутствием лептина, а с недостаточностью его рецепторов или с неспособностью эндогенного гормона выполнять физиологические функции. Наука пока не знает эффективных подходов к исправлению нарушений, которые ассоциируются не с недостатком гормонов, а с повреждением рецепторов или других проводников гормонального действия [3, 11, 17].

Следует отметить, что жировая ткань секретирует в кровь не только лептин. Она вырабатывает адипонектин, при дефиците которого, как и при недостаточности лептина, нарушается функционирование эндогенного инсулина, снижается его регулирующее действие на углеводный обмен и обостряются патологические процессы, развивающиеся при сахарном диабете [14].

Гормоны сердечно-сосудистой системы

Гормоны вырабатываются не только жировой тканью и, помимо известных эндокринных органов, они секретируются в кровь также органами и тканями сердечно-сосудистой системы. Сегодня можно иногда услышать заявления о том, что сердце не выполняет каких-либо физиологических функций, кроме обеспечения организма кровью, которая доставляет питательные вещества и кислород, необходимые для нормального обмена веществ, и удаляет конечные продукты обмена. Мягко выражаясь, такое утверждение является глубоким заблуждением. В настоящее время показано, что сердце и сосуды секретируют в кровь большое количество гормонов, совершенно необходимых для нормальной жизни [12]. Предсердия и желудочки, например, синтезируют по крайней мере 3 натрийуретических гормона (НУГ), которые, судя по их названию, призваны стимулировать выделение из организма ионов натрия. Однако более глубокие исследования выявили совершенно неожиданные формы их биологического действия. Одним из интересных эффектов стало вызываемое этими гормонами расширение сосудов и снижение АД.

Помимо влияния на кровяное русло, вновь открытые гормоны проявляли многие другие свойства. Например, чрезвычайная экспрессия гена одно-

го из НУГ (а именно НУГ В) у трансгенных животных, помимо влияния на АД, оказывает стимулирующее действие на рост костной ткани и вызывает такое быстрое разрастание скелета, что кости не помещаются в нормально растущем теле и возникают различного рода искривления и деформации [12]. Все это доказывает, что в нормально развивающемся организме сердце участвует в эндокринной регуляции роста скелета и костной ткани.

Другой НУГ (НУГ А) имеет прямое отношение к различного рода патологиям сердечно-сосудистой системы. Его концентрация увеличивается при врожденных пороках сердца и злокачественной гипертонии. При этом выявляется четкая зависимость между тяжестью заболевания и степенью повышения уровня циркулирующего в крови НУГ.

Сердце секретирует многие другие гормональные вещества, которые тоже регулируют давление. К ним относятся, в частности, адренормедуллин и белок, родственные паратиреоидному гормону [4, 8, 12]. Как и НУГ, эти соединения вызывают расширение сосудов и снижают АД. Интересно, что экспрессия генов гормонов сердца увеличивается при возрастании давления на сердечную мышцу или при простом ее физическом растяжении, т. е. при развитии гипертонии сердце выделяет в кровь гормоны, которые вызывают расширение сосудов и снижают давление. Какие механизмы лежат в основе такой активации экспрессии генов, пока остается загадкой, однако можно видеть, что она проявляется как естественный компенсаторный процесс, в результате которого повышение АД увеличивает нагрузку на стенки сердечных сосудов и запускает гормональные реакции, вызывающие снижение давления. Возможность существования подобного механизма саморегуляции подозревал еще И. П. Павлов, когда занимался исследованием сердечно-сосудистой системы, однако выяснение точных биохимических механизмов, лежащих в основе такой регуляции, в тот период еще представляло слишком большие трудности.

Важную роль в регуляции жизненных процессов играют гормоны эндотелия кровеносных сосудов (эндотелины). Один из таких гормонов, эндотелин-1, вызывает сильное сокращение сосудов в 100 раз активнее, чем норадреналин [12]. Он причастен ко многим формам патологии сердечно-сосудистой системы и других органов. Концентрация эндотелина-1 резко увеличивается при легочной гипертонии, врожденных пороках сердца, гипертрофии миокарда, ишемических повреждениях. В отличие от эндотелина-1 эндотелины 2 и 3 вызывают не сокращение, а расширение сосудов и снижают АД; их действие осуществляется через стимуляцию образования в стенках сосудов оксида азота (NO) — известного вазодилататора [8, 12].

Помимо влияния на сосуды эндотелины регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток, синтез белков, иммунные процессы и секрецию гормонов другими органами. Они участвуют в регуляции репродукции путем активации секреции гонадотропинов гипофизом, но проявляют также прямое влияние на сокращение матки и скорость кровотока через половые органы. Поэтому сердце и кровеносные сосуды являются эндокринными ор-

ганами и регулируют гемодинамику, рост скелета, репродукцию, иммунитет и другие физиологические процессы.

В связи с этим, вероятно, является заблуждением уверенность в том, что искусственные органы типа искусственного сердца или искусственной почки способны в полной мере компенсировать нарушения физиологических процессов, вызванные повреждением этих органов. На самом деле они заменяют только одну из функций сердца или почек, оставляя нарушенными многие другие, в том числе эндокринные. Высказанный постулат подтверждается тем, что почти все пациенты, присоединенные к искусственным органам, как правило, умирают, если развившиеся у них патологические процессы не удается компенсировать более адекватными и более эффективными методами.

Открытие грелина

Заслуживает внимания новый гормон желудочно-кишечного тракта грелин [16]. В 1992 г. в гипофизе был идентифицирован рецептор, для которого были неизвестны природные лиганды или гормоны, но с ним связывались синтетические пептидные и непептидные препараты и активировали секрецию гипофизом соматотропина и стимулировали рост тела. Многие из исследованных пептидных активаторов были гомологичны метэнкефалину, но в отличие от него не оказывали обезболивающего действия. Интересно, что признанный гипоталамический стимулятор секреции гормона роста соматолиберин совсем не связывался с новым рецептором и осуществлял свое действие через другой рецептор.

Японские исследователи предприняли серию попыток выделить природный лиганд нового рецептора из разных тканей [15]. Естественно, они начали работу с гипоталамуса, вполне обоснованно полагая, что именно этот отдел мозга — основной регулятор функции гипофиза — должен быть главным источником подобного гормона. Однако все попытки получить активный препарат из мозга были тщетными, природный лиганд нового рецептора в гипоталамусе отсутствовал. Исследование других органов и тканей показало, что искомое соединение в наибольшем количестве синтезируется в желудке, секретируется в кровь и стимулирует секрецию гипофизом гормона роста. Сразу же была установлена структура гормона, проведен химический синтез и подробно исследованы его биологические свойства. Новый пептид был назван грелином, и вскоре было показано, что он синтезируется также в других органах, включая гипоталамус, но в значительно меньшем количестве. Специальные расчеты показывают, что более 80% циркулирующего грелина синтезируется и секретируется в кровь желудочно-кишечным трактом, тогда как вклад других органов не превышает 20%. Грелин активирует секрецию гормона роста и осуществляет свое действие, по крайней мере частично, в синергизме с известными гормонами гипоталамуса. Помимо непосредственной активации секреции гормона роста, грелин увеличивает эффективность действия соматолиберина, синтезируемого в гипо-

таламусе, и снижает тормозящее влияние соматостатина на секрецию гормона роста. В результате все эффекты грелина суммируются, приводят к значительному повышению содержания соматотропина в крови и заметно активируют рост тела.

Вместе с тем грелин стимулирует секрецию гипофизом не только гормона роста, но и пролактина и АКТГ [16]. Поэтому он может иметь прямое отношение к таким формам патологии, как гиперпролактинемия и болезнь Иценко—Кушинга, которые часто развиваются у человека, однако этиология и патогенез этих заболеваний, несмотря на многочисленные исследования, остаются не до конца понятными. Вполне возможно, что чрезмерная секреция грелина желудком может быть одной из вероятных причин развития подобных форм патологии.

Во взаимодействии с инсулином и лептином грелин регулирует энергетический и углеводный обмен. Однако в отличие от лептина и инсулина он не снижает, а повышает аппетит, увеличивает потребление пищи, активирует синтез липидов и вызывает развитие ожирения в результате активации действия орексигенных и торможения анорексигенных нейропептидов. Наиболее высокая концентрация грелина выявляется у пациентов с синдромом Прадера—Вилли, страдающих ожирением [16]. При других формах патологии, сочетающихся с избыточным накоплением массы тела, увеличение концентрации грелина обычно менее выражено. Большую часть рассмотренных эффектов грелин, как и лептин, осуществляет через центральную нервную систему путем воздействия на нейроны вентромедиальной области гипоталамуса, где гематоэнцефалический барьер является не таким высоким, как в других отделах мозга, и в меньшей степени препятствует проникновению гормонов в структуру мозга.

Как можно видеть, грелин является одним из новых гормонов желудочно-кишечного тракта, к которым можно отнести и инсулин, поскольку он секретируется в кровь β -клетками поджелудочной железы.

Гормоны и центральная нервная система

Как было отмечено в начале статьи, гормоны желудочно-кишечного тракта довольно быстро обнаруживаются в мозге, где идентифицирован и инсулин. Какую функцию инсулин и другие гормоны выполняют в нейронах, пока остается загадкой. Можно провести лишь некую аналогию с разной ролью проопиомеланокортина (ПОМК) в зависимости от места биосинтеза этого белкового предшественника. Когда ПОМК синтезируется в передней доле гипофиза, из него образуется АКТГ, который с кровью поступает в кору надпочечников и стимулирует секрецию кортикостероидов, регулирующих важные физиологические функции. Когда ПОМК синтезируется в нейронах гипоталамуса, он подвергается более глубокому расщеплению, и из него высвобождаются α -меланостимулирующий гормон и другие меланокортины, которые являются проводниками действия лептина в синапсах нейронов, уменьшают чувство голода, потребление

пищи и препятствуют развитию ожирения [6]. Проводниками каких биологических эффектов и каких лигандов в нейронах мозга являются инсулин и другие гормоны и какие функции они регулируют в нервной системе, науке еще предстоит исследовать.

В зависимости от места синтеза в различных органах гормоны могут выполнять эндокринную, паракринную, аутокринную или нейрокринную функции. Поэтому гормоны являются основными средствами коммуникации между органами и тканями, поддерживают постоянные контакты этих органов с нервной системой и объединяют их в единое целое, именуемое живым организмом [2, 11]. Независимо от формы регуляции молекулярные механизмы действия гормонов во всех случаях остаются одинаковыми. При действии в различных тканях гормоны связываются с рецепторами, запускают каскад реакций, которые активируют или тормозят экспрессию генов, и индуцируют другие биохимические реакции. Конечные проявления действия гормонов зависят не только от самого гормона, но и от особенностей специализации и функционирования каждой ткани, и вызываемые ими эффекты могут существенно различаться при действии гормонов в мышцах, печени, мозге, жировой ткани или половых органах [13].

Активному изучению этой проблемы способствуют новые эффективные методы, разработанные в современной медико-биологической науке [5, 9, 13]. К этим методам относится, в частности, нокаутирование генов, которое блокирует экспрессию генов и тормозит биосинтез кодируемых генами белков. Совершенно естественно, что нокаутирование генов инсулина или инсулиноподобного ростового фактора, как и ликвидация генов рецепторов этих гормонов во всем теле, приводит к быстрой гибели животных, поскольку отсутствие кодируемых этими генами белков во всем организме оказывается несовместимым с поддержанием нормальной жизни. Поэтому выдающимся достижением стала разработка технологии ликвидации генов не во всем теле, а избирательное их повреждение только в отдельных органах или тканях [5, 9, 13]. Блокада экспрессии генов только в отдельных органах вызывает серьезные нарушения, но подопытные животные продолжают жить, что позволяет исследовать их более тщательно.

Тканеспецифическое нокаутирование генов рецептора инсулина

В настоящей публикации нет необходимости подробно останавливаться на деталях разработанных методов, поскольку они являются довольно сложными, и можно просто провести анализ конкретных результатов, полученных в ходе таких исследований, ограничиваясь в основном работами по нокаутированию гена рецептора инсулина в разных органах [9, 13]. Подробное обсуждение этих данных было представлено 1 сентября 2004 г. Ronald C. Kahn на 12-м Международном эндокринологическом конгрессе в Лиссабоне в пленарной лекции "Дальнейшие исследования патогенеза диабета на животных с нокаутированными генами" [13].

При ликвидации, например, гена рецептора инсулина только в мышечной ткани, скорее всего, можно было ожидать развития сахарного диабета, поскольку мышцы являются основными потребителями глюкозы, и прекращение этого процесса должно было бы вызвать гипергликемию. Однако концентрации глюкозы и инсулина в крови при отсутствии рецептора инсулина в мышцах сохраняются на нормальном уровне, и у животных не проявляются никакие другие нарушения углеводного обмена [5, 13]. Создается впечатление, что когда глюкоза теряет способность проникать в мышечные ткани, мышцы просто переключаются с использования углеводов на потребление жирных кислот в качестве основного источника энергии. Поэтому, когда действие инсулина нарушается только в мышцах, а его регуляция углеводного обмена во всех других тканях сохраняется, животные выглядят вполне нормальными, правда, с некоторыми отклонениями.

Инсулин, как известно, относится к небольшой группе гормонов, которые в отличие от многих других оказывают не жиромобилизирующее, а липогенное действие, т. е. инсулин стимулирует не распад, а синтез жиров в организме. Поэтому у животных с нокаутированным геном инсулинового рецептора только в мышцах сохраняется нормальная чувствительность печени и жировой ткани к действию инсулина. Под действием инсулина циркулирующая глюкоза свободно проникает в печень и жировую ткань, где подвергается обычному обмену, но поскольку она поступает в эти органы в избытке из-за неспособности мышц использовать глюкозу в энергетическом обмене, большая ее часть трансформируется в жирные кислоты и накапливается в форме триглицеридов. Распад жиров увеличивает поступление жирных кислот в кровь, повышает их концентрацию и способствует активному использованию жиров мышцами в энергетическом обмене [5, 13].

Ожирение у таких животных отличается некоторыми особенностями. Оно выражается не в гипертрофии, т. е. в увеличении размеров клеток, а в гиперплазии адипоцитов, т. е. в возрастании их количества, что сохраняет нормальную (сниженную) секрецию ими лептина, и концентрация лептина в крови не повышается, как обычно при ожирении, а остается в пределах нормы. С другой стороны, жировые клетки увеличивают секрецию адипонектина, который стимулирует чувствительность тканей к действию инсулина и препятствует развитию диабета [13].

Сформировавшийся фенотип напоминает состояние предиабета у человека, при котором у мышц также снижается способность использовать углеводы в энергетическом обмене, и они переключаются на обмен жиров, что стимулирует биосинтез жирных кислот в печени и увеличивает накопление жировых запасов во всем теле при отсутствии других нарушений, свойственных сахарному диабету.

Иная картина развивается после нокаутирования гена рецептора инсулина в печени. При дефиците рецептора в этом органе развивается тяжелая форма инсулинорезистентности, увеличивается

концентрация циркулирующего инсулина и нарушается толерантность к глюкозе [5, 9, 13]. Поскольку в печени отсутствует рецептор, инсулин теряет способность стимулировать поступление глюкозы — основного питательного продукта — в печень, что замедляет ее рост, уменьшает размеры и приводит к нарушению нормальной функции. Поэтому развитие невосприимчивости печени к действию инсулина вызывает более существенные изменения углеводного обмена, близкие к тем, которые наблюдаются при сахарном диабете, чем аналогичные повреждения гена рецептора инсулина в мышечной ткани.

Интересные и совсем неожиданные результаты получены после ликвидации гена инсулинового рецептора в жировой ткани, которая сама является эндокринным органом и секреторирует в кровь гормоны, влияющие на чувствительность органов к действию инсулина. Кроме лептина, жировая ткань вырабатывает адипонектин, повышенная секреция которого увеличивает чувствительность к действию инсулина и повышает эффективность его гормональной регуляции. Поэтому лептин и адипонектин являются важными факторами нормальной регуляции углеводного обмена и других физиологических функций инсулином. При отсутствии рецептора инсулина в жировой ткани у животных наблюдается значительное (более чем вдвое) уменьшение жировых запасов. Подобные изменения вполне ожидаемы, поскольку в отсутствие рецептора инсулин теряет способность стимулировать поступление глюкозы в жировую ткань, уменьшает ее трансформацию в липиды и снижает накопление жиров в подкожной жировой клетчатке. Даже при искусственной стимуляции потребления пищи, когда животные начинают много есть, не происходит заметного увеличения массы тела. У них сохраняется нормальная толерантность к глюкозе и не наблюдается других нарушений обмена веществ. Поразительно, но нокаутирование гена рецептора инсулина в жировой ткани оказывает положительное и благоприятное воздействие. У подопытных животных снижается смертность и увеличивается продолжительность жизни [13]. Если половина интактных особей обычно умирают в возрасте 30 мес, то через такой же промежуток времени более 80% подопытных животных, у которых отсутствует рецептор инсулина в жировой ткани, продолжают жить. Абсурд, но получается, что нарушение действия инсулина на жировую ткань при сохранении его активности в других органах даже полезно, оказывает положительное действие и увеличивает жизнеспособность организма.

Более слабые изменения наблюдаются после нокаутирования гена инсулинового рецептора в эндотелиальных клетках. Первоначально предполагалось, что нарушение функции эндотелия и потеря им чувствительности к действию инсулина должны были препятствовать проникновению глюкозы и нарушать транспорт сахаров через сосудистую стенку. Однако проведенные исследования такое предположение не подтвердили. Уровни инсулина и глюкозы в крови при отсутствии рецептора инсулина в эндотелии остаются нормальными. По внешнему виду и другим показателям, та-

ким как продолжительность жизни, репродукция, функция кровеносной системы, экспериментальные животные не отличаются от здоровых особей. Самое заметное их отличие выражается в снижении в 2 раза уровня циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов, секреция которого в нормальных условиях стимулируется инсулином, а уменьшение его концентрации способствует торможению васкуляризации и препятствует развитию ретинопатии, ангиопатии и других сосудистых осложнений, обычно наблюдаемых при сахарном диабете вследствие избыточного введения экзогенного инсулина [13].

Новым чувствительным к действию инсулина органом является мозг, в который глюкоза способна проникать и подвергаться нормальному обмену даже в отсутствие инсулина. Тем не менее ген рецептора инсулина активно экспрессируется в нейронах и участвует в регуляции роста и дифференцировки нервных тканей, а нарушение функции инсулинового рецептора в мозге приводит у человека к нервно-дегенеративным заболеваниям типа болезни Паркинсона. Интересно, что в гипоталамусе ген рецептора экспрессируется в тех же клетках, где синтезируется рецептор лептина, и в действиях двух гормонов (инсулина и лептина) на мозг обнаруживается много общего. Оба гормона стимулируют экспрессию гена ПОМК и снижают экспрессию гена белка, родственного белку Агути, вызывая, таким образом, снижение чувства голода и уменьшение потребления пищи. Естественно, что после нокаутирования гена рецептора инсулина в мозге блокируется проведение гормонального сигнала инсулина в гипоталамусе, у животных повышается аппетит, они начинают потреблять больше пищи и набирают массу. У них развиваются некоторые проявления инсулинорезистентности и повышается концентрация циркулирующего инсулина, но при сохранении действия инсулина на другие ткани сахарный диабет у них не развивается [13].

Специальные опыты показывают, что ген рецептора инсулина активно экспрессируется не только в нейронах, но и в β -клетках поджелудочной железы. Поэтому β -клетки, которые секреторируют инсулин в кровь, в то же время сами являются мишенью действия инсулина. При отсутствии рецептора инсулин теряет способность стимулировать проникновение глюкозы в β -клетки, в результате чего задерживается рост β -клеток, блокируется возрастание секреции инсулина в ответ на гипергликемию и изменяется общая регуляция углеводного обмена. У животных нарушается толерантность к глюкозе, у 20% таких особей развивается сахарный диабет.

Интересно, что эти данные, впервые полученные на экспериментальных животных, подтверждаются исследованиями на человеке, проведение которых представляет значительные трудности. Тем не менее они были выполнены, и экспрессия гена инсулинового рецептора в β -клетках пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, оказалась на 75% сниженной по сравнению с экспрессией этого гена у здоровых лиц [13]. Рассмотренные результаты убедительно показывают, что у человека определенные формы диабета могут развиваться в результате потери чувствительности β -

клеток к действию инсулина, которая приводит к уменьшению способности β -клеток поглощать глюкозу и реагировать адекватным повышением секреции инсулина в ответ на развивающуюся гипергликемию.

Заключительные замечания

Рассмотренные результаты исследования молекулярной генетики сахарного диабета вселяют определенную надежду на близкий прогресс в решении этой проблемы и предвещают возможный сдвиг ее с "мертвой точки". Нахождение исследований сахарного диабета в состоянии "мертвой точки" подтверждается тем, что рост количества таких больных во всем мире незначительно отстает от роста числа научно-исследовательских учреждений и количества ученых, занятых изучением этой проблемы.

Тем не менее последние достижения современной эндокринологии позволяют по-новому взглянуть на особенности развития этой науки в наши дни, и начало нового столетия отмечается выдающимися достижениями медико-биологической науки. В качестве примеров можно привести расшифровку полной нуклеотидной последовательности генома человека, достижения в изучении трансгенных животных и клонировании живых организмов, включая клонирование млекопитающих. Заслуживают также внимания успехи в исследовании стволовых клеток и их использовании для лечения некоторых форм патологии и т. д. Сегодня появляются специалисты, которые считают, что если прошлое столетие было веком физики, то наступившее вполне может стать веком биологии и медицины [10]. Предсказывать, как будут развиваться медико-биологические науки в будущем, — довольно неблагодарное занятие. История и наука, как правило, потешаются над подобными прогнозами ученых и очень часто их опровергают. Одно из таких предсказаний, когда-то очень популярное, звучало так: "один ген — один фермент", но от него в результате успешного развития науки практически ничего не осталось.

Поэтому нет необходимости предсказывать, что произойдет с биологией в наступившем столетии. Скорее всего, с ней произойдет то же, что случи-

лось с физикой в прошлом веке. Физика, как известно, началась с исследований Резерфорда электронов и структуры атома, в которых активное участие принимал российский ученый Петр Капица. В конечном итоге достижения физики воплотились в радио и телевидение, атомные и водородные бомбы, межконтинентальные баллистические ракеты и полеты в космос, компьютеры и Интернет, мобильную связь и многое другое, что прочно вошло в наш быт, жизнь и работу [4]. В медицине и биологии они воплотились в компьютерные томографы, УЗИ, искусственные органы и автоматические секвенаторы аминокислотных и нуклеотидных последовательностей. Нечто подобное можно ожидать при успешном развитии медико-биологических наук в наступившем веке, а во что это воплотится конкретно, покажет будущее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панков Ю. А. // Вестн. АМН СССР. — 1980. — № 7. — С. 61—71.
2. Панков Ю. А. // Сенсорный дефицит и работоспособность организма. — Иркутск, 1986. — С. 218—229.
3. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1996. — Т. 61, № 6. — С. 984—992.
4. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 12. — С. 1600—1615.
5. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1999. — Т. 64, № 1. — С. 117—120.
6. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1999. — Т. 64, № 6. — С. 725—734.
7. Панков Ю. А. // Журн. эволюц. биохим. — 2000. — Т. 36, № 6. — С. 509—514.
8. Панков Ю. А. // Вестн. РАМН. — 2001. — № 5. — С. 14—19.
9. Панков Ю. А. // Молекул. биол. — 2001. — Т. 35, № 3. — С. 372—375.
10. Панков Ю. А. // Журн. эволюц. биохим. — 2001. — Т. 37, № 5. — С. 442—445.
11. Панков Ю. А. // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 2. — С. 3—20.
12. Панков Ю. А. // Журн. эволюц. биохим. — 2004. — Т. 40, № 2. — С. 93—98.
13. Панков Ю. А. // Биомед. химия. — 2005. — Т. 51, № 2.
14. Diez J. J., Iglesias P. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 293—300.
15. Kojima M., Hosoda H., Nakazato M. et al. // Nature. — 1999. — Vol. 402. — P. 656—660.
16. Van der Lely A., Tschop M., Heiman M. et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 426—457.
17. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425—432.

Поступила 07.06.05