

Экспериментальная эндокринология в Эндокринологическом научном центре МЗ РФ

Проф. В.Н. БАБИЧЕВ, проф. В.И. КАНДРОР*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Приведен краткий очерк направлений экспериментальных эндокринологических исследований начиная с первых научных лабораторий и по сей день в Эндокринологическом научном центре (Москва).

Ключевые слова: эндокринная система, морфология, нормальная и патологическая физиология, биохимия, молекулярная эндокринология.

Experimental endocrinology in Endocrinological Research Centre

V.N. BABICHEV, V.I. KANDROR

Endocrinological Research Centre, Moscow

The present paper briefly outlines the main lines of experimental endocrinological research carried out at Endocrinological Research Centre started in the first experimental laboratories and continued up to the present time.

Key words: endocrine system, morphology, normal and pathological physiology, biochemistry, molecular endocrinology.

С момента своего зарождения в качестве отдельной медико-биологической дисциплины эндокринология служила полем для анализа общебиологических закономерностей. По понятным причинам соответствующий анализ требует проведения экспериментальных исследований. Именно в опытах на животных был идентифицирован основной принцип функционирования эндокринной системы — принцип обратной связи («плюс—минус взаимодействие», по терминологии М.М. Завадовского), впоследствии нашедший подтверждение при изучении регуляции различных физиологических функций (П.К. Анохин). Непосредственно связанным с экспериментальной эндокринологией оказалось и выяснение общих механизмов адаптации организма к различным условиям существования (У. Кеннон, Г. Селье).

Предтечей ныне существующего Эндокринологического научного центра Минздрава России следует считать органотерапевтическую лабораторию, организованную еще в 1919 г. в Москве по инициативе и под руководством выдающегося врача и исследователя проф. В.Д. Шервинского (1850—1941). Будучи приверженцем физиологической школы И.М. Сеченова и И.П. Павлова, В.Д. Шервинский первым высказал мысль о наличии в высших отделах головного мозга центров регуляции углеводного и водно-минерального обмена, подкрепив эту гипотезу клиническими примерами. Значительное внимание В.Д. Шервинский уделял «избирательности» гормональных эффектов и прямо указывал на «срод-

ство» гормонов к тем или иным физиологическим структурам, предвосхитив тем самым рецепторную теорию действия гормонов. Он впервые предположил, что надпочечники вырабатывают гормоны, отличающиеся по своему действию от адреналина, и подчеркивал влияние гормонов на «тонус» центров головного мозга.

В 1922 г. органотерапевтическая лаборатория была преобразована в Институт органопрепаратов и органотерапии, через 2 года получивший название «Государственный институт экспериментальной эндокринологии». Уже само название института отражало значение эксперимента в выяснении закономерностей функционирования эндокринных желез в норме и патологии.

В 1934 г. Институт возглавил проф. Н.А. Шерешевский (1885—1961) — один из ведущих клиницистов страны, неутомимый пропагандист эндокринологических знаний, много сделавший для организации курсов и кафедр эндокринологии в медицинских учебных заведениях. Н.А. Шерешевский глубоко разрабатывал проблемы регуляции функции щитовидной железы. Им, в частности, были созданы так называемые «пилюли Шерешевского», содержащие микродозы йода. Действие этих пилюль оказалось основанным на экспериментально установленном эффекте Вольфа—Чайкова (торможение секреции тироксина определенными количествами йода). В 1925 г. Н.А. Шерешевский впервые описал специфический синдром, связанный с дисгенезией гонад у девочек (синдром Шерешевского—Терне-

ра), и установил его наследственную природу. Причина синдрома (моносомия по X-хромосоме) была раскрыта в экспериментальных генетических исследованиях лишь через 35 лет (1959).

В 1952 г. руководство Институтом перешло к проф. Е.А. Васюковой (1905—1986) — известному организатору эндокринологической службы. В то же время коллектив экспериментального отдела института глубоко разрабатывал фундаментальные вопросы эндокринологии. Эта работа проводилась в специально созданных лабораториях нормальной и патологической физиологии. Лабораторию физиологии до 1968 г. возглавлял проф. И.А. Эскин (1903—1973), ранее руководивший лабораторией экспериментальной эндокринологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Основные направления исследований лаборатории касались влияния гормонов на размножение и индивидуальное развитие млекопитающих. И.А. Эскин принимал активное участие в разработке программы гормональной стимуляции многоплодия у животных. Им были детализированы многие аспекты взаимодействия периферических эндокринных желез с гипофизом и высшими отделами центральной нервной системы. В лаборатории были экспериментально доказаны зависимость секреции гонадотропных гормонов гипофиза от тонуса вегетативной нервной системы («эффект Эскина») и влияние последнего на функцию мужских половых желез. В развитие концепции М.М. Завадовского И.А. Эскин обосновал роль обратных связей в системе гипофиз — половые железы в качестве причины цикличности процессов в женской половой сфере и исследовал фотопериодичность функций гипофиза и коры надпочечников. Монография И.А. Эскина «Основы физиологии эндокринных желез» долгое время служила основным руководством для студентов биологических и медицинских вузов страны.

Лабораторией патологической физиологии руководил проф. С.М. Лейтес (1899—1972), уделявший основное внимание проблемам физиологии и патофизиологии обмена веществ и жировой ткани. Подробно анализируя механизмы развития ожирения, С.М. Лейтес подчеркивал роль гормонов в его возникновении и прогрессировании. Из передней доли гипофиза им было выделено жиромобилизующее вещество, получившее название «Адипозин», и на его основе создан фармакологический препарат. В монографии «Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы» были суммированы все известные на то время данные о физиологических механизмах регуляции эндокринных функций. Опровергая представление о жировой ткани как «инертной» и «пассивной», С.М. Лейтес постулировал ее участие в регуляции углеводного обмена и патогенезе сахарного диабета. Значительное место в исследованиях С.М. Лейтеса и его сотрудников за-

нимало изучение механизмов действия антидиабетических сульфонамидных препаратов.

После перехода С.М. Лейтеса на преподавательскую работу в Центральный институт усовершенствования врачей руководство лабораторией в 1960 г. перешло к проф. Л.М. Гольберу (1909—2002). Центральным направлением экспериментальной работы лаборатории в эти годы являлось изучение механизмов возникновения и развития системных реакций организма на избыточное или недостаточное поступление гормонов в кровь.

В 1965 г. директором Института стал акад. АМН СССР Н.А. Юдаев (1913—1983), с именем которого связана модернизация экспериментальной базы эндокринологических исследований и широкое внедрение в эндокринологию современных химических методов. Институт получил новое название — «Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов». Были созданы новые лаборатории химии и биохимии гормонов и значительно укреплены традиционные для Института подразделения морфологии, физиологии и патологической физиологии.

Эксперименты, проводимые коллективом лаборатории Н.А. Юдаева (затем и акад. АМН СССР Ю.А. Панкова), позволили получить приоритетные данные об альтернативных путях синтеза кортикостероидов, заслужившие мировое признание. Неоспоримым достижением в области физиологии и биохимии эндокринной системы явилась расшифровка первичной структуры ряда полипептидных гормонов гипофиза и выяснение их активных центров. Последние годы работы Ю.А. Панкова связаны с изучением гормонов жировой ткани, которая в настоящее время рассматривается как своеобразная «железа» внутренней секреции.

Исследования проф. В.Б. Розена (1931—1992) во многом расширили представления о белках крови, связывающих стероидные гормоны, их строении и регуляции. Виктором Борисовичем проведены важнейшие исследования в области рецепции гормонально-активных соединений и полового диморфизма рецепторов. В его лаборатории было обнаружено присутствие рецепторов половых гормонов в «нетрадиционных» для них органах-мишенях (печень, почки).

Впервые в эти годы в Институте начали разрабатываться вопросы взаимодействия гормонов с генетическим аппаратом клеток и были получены теоретически и практически важные результаты в области действия стероидов на уровне передачи генетической информации. В лаборатории химии белковых гормонов (зав. — проф. Ю.П. Швачкин) впервые в стране был осуществлен химический синтез инсулина и получены пептидные производные ряда нейропептидов. Под руководством д.х.н. К.К. Пивницкого разрабатывались методы синтеза простаглан-

динов. Биологическая активность всех производимых в лабораториях гормональных соединений проверялась в модельных экспериментах проф. В.П. Федотовым и сотрудниками лаборатории.

Лабораторию физиологии эндокринной системы возглавил проф. В.Н. Бабичев, начинавший свою научную деятельность в Институте физиологии им. И.П. Павлова АН СССР. Главным направлением работы лаборатории явился анализ механизмов взаимодействия нервной и эндокринной систем. В.Н. Бабичев активно исследовал роль отдельных структур центральной нервной системы (гипоталамуса, миндалин) в регуляции синтеза и секреции половых гормонов с учетом гендерных различий. Исследования В.Н. Бабичева и сотрудников по проблеме полового диморфизма гипоталамических структур, ответственных за регуляцию гонадотропной функции гипофиза, заслужили международное признание. В этих исследованиях впервые было продемонстрировано, что у особей женского пола область аркуатных ядер, контролирующая тоническое выделение гипофизарных гонадотропинов, обладает большей чувствительностью к эстрогенам, чем нейроны преоптической области гипоталамуса (центры циклической активности). Суммарная информация, поступающая в гипофиз из обоих этих центров, приводит к дополнительному выбросу люлиберина (гонадотропин-рилизинг гормона) в портальную систему нижнего мозгового придатка, обеспечивая овуляторный пик гонадотропинов. У самцов подобный механизм отсутствует. Важное направление, разрабатываемое лабораторией, было связано с изучением роли нейромедиаторов адренергической природы (биогенных аминов и пептидов-опиоидов) в регуляции гонадотропной функции гипофиза. Впервые было установлено, что функциональная направленность действия нейротрансмиттеров определяется уровнем половых гормонов в крови. В результате этих исследований была сформулирована общая концепция центральной регуляции гонадотропной функции гипофиза. Под руководством В.Н. Бабичева проводились широкие исследования роли люлиберина в синхронизации полового поведения и гормональных реакций. Значительный интерес представляют пионерские исследования лаборатории по детализации механизмов секреции инсулина, роли ионных каналов и рецепторов сульфаниламидных препаратов в этом процессе, открывающие перспективу клинического использования полученных результатов.

В лаборатории морфологии (зав. — акад. АМН СССР проф. И.Г. Акмаев) детально изучалась структура и функция гипоталамических ядер, связанных с регуляцией активности различных клеточных зон гипофиза. Впервые И.Г. Акмаевым были морфологически и функционально охарактеризованы отдельные части мелкоклеточных ядер, регулирующих

те или иные тропные функции гипофиза. И.Г. Акмаев обосновал существование прямой нервной регуляции эндокринной функции поджелудочной железы, что в значительной степени расширило представления о механизмах регуляции углеводного обмена. В последние годы интересы лаборатории сосредоточились на взаимодействии иммунной и нейроэндокринной систем, в частности, на роли интерлейкинов в регуляции стрессорного выброса адренотропного гормона. Это позволило расширить концепцию общего адаптационного синдрома, включив в нее иммунологические реакции в качестве обязательного компонента.

В лаборатории патологической физиологии, руководимой проф. Л.М. Гольбером, а с 1983 г. — проф. В.И. Кандрором, продолжались широкомасштабные исследования механизмов сердечно-сосудистых, нервно-мышечных и метаболических нарушений при гипертиреозе, а также механизмов взаимодействия гормонов щитовидной железы с другими биологическим регуляторами (катехоламины, ацетилхолины, инсулин, жирные кислоты и т.д.). В лаборатории была разработана концепция функциональных резервов системы кровообращения в качестве регулируемого гомеостатического параметра. Экспериментально доказана возможность реципрокных отношений между физиологической функцией миокарда и ее пластическим обеспечением в условиях дефицита биологически утилизируемой энергии. Задолго до идентификации специфических внутриклеточных рецепторов тиреоидных гормонов была продемонстрирована независимость их действия от катехоламинов. При анализе механизмов гиперметаболизма было показано торможение секреции инсулина в качестве необходимого условия повышенного обеспечения периферических тканей глюкозой и сформулировано представление о печеночной продукции глюкозы (помимо ее периферической утилизации) как о важнейшем инсулин-независимом процессе. В дальнейшем усилия лаборатории были сосредоточены на расшифровке патогенеза аутоиммунных поражений щитовидной железы и выяснении особенностей ее клеток при диффузном токсическом зобе и хроническом лимфоцитарном тиреоидите. Впервые было установлено снижение общего количества антигенов (рецепторов) на поверхности клеток диффузного токсического зоба, определяющее, в частности, их резистентность к циркулирующим цитотоксическим антителам и проапоптотическим факторам сыворотки крови и усиление пролиферативного потенциала этих клеток.

Избрание в 1988 г. на должность директора института проф. И.И. Дедова (ныне академика РАН) ознаменовало новый этап развития фундаментальной и клинической эндокринологии в стране. Институт был преобразован в Эндокринологический

научный центр Минздрава России. Отличительной чертой фундаментальных исследований, проводимых в Центре, является совершенствование их методологической и методической базы. В Центре внедрены все наиболее современные методы гормонального анализа (проф. Н.П. Гончаров) и инструментальных исследований, проводятся приоритетные физиологические, биохимические и молекулярно-биологические исследования по самым актуальным направлениям современной эндокринологии с использованием инновационных подходов. Особое внимание уделяется расшифровке патогенетических механизмов развития сахарного диабета (включая его молекулярно-генетические аспекты). Центральное место занимает изучение механизмов формирования осложнений сахарного диабета со стороны макро- и микрососудов, центральной и периферической нервной системы (включая психофизиологические аспекты). Впервые в стране сформированы специализированные отделения по выявлению генетических дефектов, обуславливающих развитие ряда эндокринопатий, по изучению механизмов формирования эндемического зоба, по анализу дефектов регуляции минерального и костного метаболизма, по механизмам развития ожирения, по

анализу андрологических проблем, по исследованию гормональных реакций при экстракорпоральном оплодотворении и т.д. Специально изучается физиология эндокринной системы детского организма и динамика возрастного становления функций желез внутренней секреции, а также особенности их функционирования при беременности.

Физиологические (равно как и биохимические и молекулярно-генетические) исследования приобрели ведущее значение в работе клинических подразделений. Эксперименты, поставленные самой природой, служат фундаментом для понимания физиологических процессов и их регуляции.

Вся научная деятельность Центра направляется и координируется академиком РАН И.И. Дедовым, который постоянно призывает к анализу эволюционного смысла особенностей организации и функционирования эндокринной системы человека. Во многом благодаря фундаментальным исследованиям Эндокринологического научного центра эндокринология в наши дни перестала восприниматься как частная медицинская дисциплина и приобрела репутацию общебиологической науки о регуляции метаболизма и физиологических функций на всех стадиях филогенеза и онтогенеза человека.