

LIETUVIŲ KATALIKŲ MOKSLO AKADEMIJA

DR. AL. GRINIUS

HORMONAI MODERNIOJ TERAPIJOJ  
IR PATOLOGIJOJ

Steroidinių junginių analizė ir panaudojimas

Atspaudas

iš

L. K. M. Akademijos *Suvažiavimo Darbų* VI t.

359-365 psl.

**DR. KAZYS PEKUS**  
**ARCHYVAS**

Roma 1969

## HORMONAI MODERNIOJ TERAPIJOJ IR PATOLOGIJOJ (Steroidinių junginių analizė ir panaudojimas)

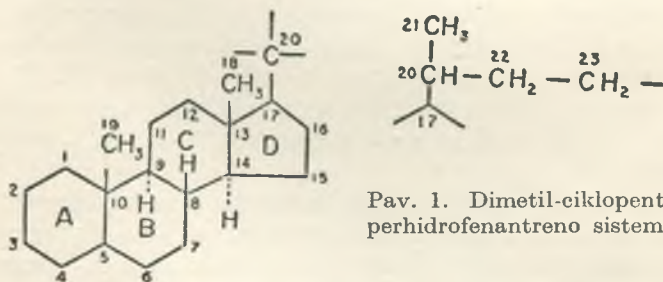
*Omne nimium nocet.*

*Įvadinis žvilgsnis.* — Hormonai arba inkretai (iš graikų *hormen*, sužadinti, paveikti) yra biologiškai aktyvios biocheminės medžiagos, daugumoje gaminamos vidinės sekrecijos organų (liaukų), kaip hipofizio, antinksčių (viršinksčių), skydliaukės, lytinių liaukų ir kitų. Chemiškai šios medžiagos daugumoje rodo riebalams ar baltymams panašią struktūrą (pavyzdžiui, insulinas, tiroksinas). Kitos kaip adrenalinas (3,4-dihidroksi- $\alpha$ -fenil- $\beta$ -metilaminoetanolis) savo komplikuota sudėtimi dar nesileidžia įrikiuojamos nė į vieną virš minėtų didžiųjų grupių. Žodis *hormonas* medicinos terminologijoje pirmą kartą pateko ryšium su britų fiziologų W. M. Bayliss ir E. H. Starling (1904) tyrinėjimų darbais, kai buvo surasta dvilikapirštėji žarnos medžiaga — sekretinas, veikianti į kasos (*pancreas*) sekreciją.

Tarp daugybės įvairių rūšių hormonų šios medžiagos daugumoje reguliuoja kūno gyvybinius procesus: augimą, vystymąsi, atsparumą (imunitetą), brendimą ir t. t. Vieno ar kito hormono nepakankami ar per dideli kiekiai kūne gali sukelti aštrius simptomatinius patofiziologinius sutrikimus, o ilgėliau net sunkius organinius susirgimus. Kai kurie hormonai turi tiesioginės įtakos į kūno cheminę mašineriją, kiti veikia netiesioginiai ir efektas ryškėja ryšium su kitomis sistemomis.

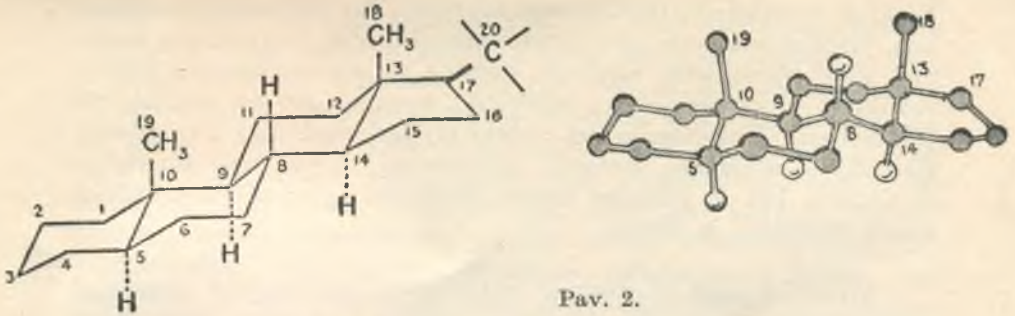
*Steroidai dėmesio centre.* — Paskutiniu laiku mokslinių tyrinėjimų dėmesin patenka lytiniai ir taip vadinami steroidiniai hormonai. Rimtas dėmesys buvo atkreiptas 1950 metais, kai dr. Hench ir Kendall (Nobelio laureatas) Mayo Klinikose (Rochester, Minn., J. A. V.) pradėjo plačiau naudoti kortizoną ir kortikotropiną (ACTH) chroniniams artritams gydyti, nors šveicarų mokslininkas T. Reichstein jau buvo susekęs dar prieš II pasaulinį karą šiuos gydančius veiksmus antinksčių ekstraktuose (DOCA). Dabartiniu laiku jau yra priskaitoma šimtai šios grupės natūralių ir sintetiškai pagaminamų junginių. Vieni iš jų rodo daugiau ar mažiau stiprų veikimą vienu atžvilgiu, — kiti net žalingi dėl nepageidaujamų efektų.

*Cheminė klasifikacija ir biologinė paskirtis.* — Steroidų cheminės formulės skeletan įeina 17 anglies atomų turįs perhidrociklopentanofenantrenas (ciklopentanoperhidrofenantrenas), sudarytas iš 3-jų (A, B, C) šešiakampių žiedų (fenantreno) ir vieno (D) penkiakampio žiedo (ciklopentano), kurių kampuose yra išsidėstę vandeniliu prisotinti anglies atomai. Steroidų cheminės ir biologinės savybės daugiausia priklauso nuo cheminių grupių prisijungusių prie skeleto 3-čio, 10-to, 11-to, 13-to ir 17-to anglies atomų, nuo vandeniliu prisotinimo laipsnio ir nuo stereocheminio elementų išsidėstymo molekulėje, kaip, pavyzdžiui, trans- (alfa), cis- (beta) pozicijose ir t. t. (stereoizomerai, žr. 2 pav.). Junginiai, prie kurių trečiojo anglies atomo yra prisijungęs -OH (alkoholinis) radikalas, vad. steroliais; vien tik deguonį turį prie 3-jo anglies atomo — steronais. Tat daugumas steroidų yra derivatai dimetil-ciklopentanoperhidrofenantreno (žr. 1 pav.).



Pav. 1. Dimetil-ciklopentanoperhidrofenantreno sistema

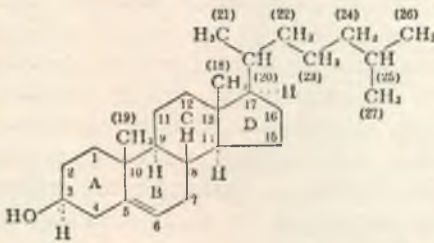
Į didžiulę steroidinių medžiagų šeimą įeina įvairūs gyvuliniai (šliužų, vabzdžių), ir augalinės kilmės nuodai, kai kurios karcinogeninės medžiagos, saponinai bei alkaloidai, kaip *solunum*, *veratrum*, *kurchi*, *strophantus*, *digitalis*, D (pro)vitaminai, tulžies rūgštys (cholinė, dicholinė, desoksicholinė, taurocholinė ...), cholesterolis (žr. 3 pav.) ir kita. Iš medžiagų atliekančių kūne svarbias fiziologines biochemines funkcijas įeina įvairūs lytiniai ir antinkstinių liaukų hormonai. Vyriški lytiniai hormonai, kontroliuoja antrinių lytinių požymių ypatumus (bendra kūno struktūra, plaukų pasiskirstymas, balsas, lytinis potencialumas ...), yra žinomi bendru vardu kaip androgenai (pavyzdžiui, testosteronas  $C_{19}H_{28}O_2$ ), moteriškieji — kontroliuoja antrinių moteriškų požymių išsivystimą bei periodinių ciklų vyksmą, vadinami estrogenais (pavyzdžiui, estriolis  $C_{18}H_{22}O_3$ , estradiolis  $C_{18}H_{24}O_2$ ). Antinksčių luobinėj dalyj (*cortex*) pasigaminą steroidiniai hormonai yra žinomi bendru kor-



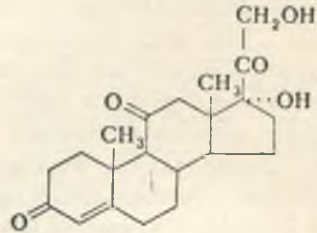
Pav. 2.

tikoidų vardu. Kortikotropinas — hipofizio adrenokortikotropinis hormonas (ACTH) yra svarbus šių hormonų sintezėj.

Pagal funkcijas kortikoidai dar skirstomi į mineralinius ir gliukogeninius (gliukokortikoidus). Kortizonas  $C_{21}H_{28}O_5$  (žr. struktūrinę formulę 4 pav.) ir kiti panašūs deriniai priklauso gliukogeninių hormonų grupei. Šie vaidina svarbią rolę medžiagų apykaitos procesuose, kaip skatina baltimų kitimą angliavandeniais, gliukogeno sintezę bei sankaupą kepenyse, prisideda prie lengvai energija paverčiamų medžiagų gamybos ir vienodo cukraus lygio (kiekio) kraujuje palaikymo. Mineraliniai kortikoidai, kaip 11-desoksikortizonas, 11-desoksikortikosteronas, aldosteronas (elektrokortinas  $C_{21}H_{28}O_5$ ) ir kiti skatina arba prailiko druskų ir vandens iškaitą



Pav. 3. Cholesterolis



Pav. 4. Kortizonas

bei filtravimą insktuose, tuo būdu dalyvaudami medžiagų apykaitos reguliavime. Junginiai priklausą vitamino D grupei, susidedantys iš provitaminių ergosterolio, 7-dehidrocholesterolio ir vitaminių — kalciferolio ( $D_2$ ) ir cholekalciferolio ( $D_3$ ), reguliuoja kalciofosforo santykio kontrolę kalkėjimo procesuose. Cholesterolis (cholesterinas  $C_{27}H_{45}OH$ ) dėl savo savybių priskiriamas riebalinių (sterininių) medžiagų klasei. Palyginus su kitais junginiais, kurių kiekiai kūne tesudaro vos keliolika miligramų, cholesterolio vien tik

kraujuje randasi iki 180-280 mg. mililitre. Šio didėjanti koncentracija, priklausanti nuo vartojamo maisto bei kitų individualių veiksnių, ypač vyresniame amžiuje, siejama su arteriosklerozės (aterosklerozės) — kraujagyslių priskretimo, susiaurėjimo bei sukietėjimo priežastimi. Cholesterolis yra svarbi tarpinė medžiaga kitų įvairių steroidinių medžiagų sintezėj, vykstančioj ne tik virš minėtuose organuose, bet ir pakeliui kitose sistemose (pavyzdžiui kraujuje, kaulų čiulpuose ir kitur).

*Eksperimentinė (fiziologinė) patirtis.* — Analizuojant specifiniai panaudojamų steroidinių junginių veikimą į paskirus kūno organus bei sistemas, šių efektus galima padalyti į dvi stambias kategorijas: fiziologinius-cheminius ir tumorogeninius (morfogeninius). Pirmuoju atveju matoma teigiama ar neigiama junginio įtaka į metabolizmą kūno sudedamųjų medžiagų (proteinų, angliavandenių, riebalų, vandens, mineralų, kaip pavyzdžiui, natri, kalio, kalcio, fosforo, azoto ...), fermentines-enzimatinės sistemas (fosfatazės, hiparazės, DPNH-oksigenazės, -gliukoronidazės, transminazės ...), kūno elektrolitų balansą ir t. t. Antruoju atveju, įvedant (injekcijomis, per virškinimo traktą ...) atitinkamas (aukštas ar per dažnas) dozes, pavyzdžiui,  $\Delta$  4-pregnen-17a,21-diol-3,11,20-triono,  $\Delta$  1,3,5(10)-estrien-3-ol-17-ono ir kitus estrogeninės, androgeninės bei kortikoidų serijos derivatus, gali pasireikšti didesnio ar mažesnio laipsnio grįžtama (reversiblinė) ar negrįžtama selektyviai proliferatyvinė audinių (epitelio, jungiamojo audinio, kolageno ...) bei kitų histologinių elementų reakcija net iki (piktybinių) tumorų išsivystymo. Šie pakitimai gali būti formoj cistinės glanduliarinės hiperplazijos (net polipų) endometrijuje, krūčių liaukinių auglių, gimdos fibroidinių tumorų, prostatinės liaukos hiperplazijos, utrikuliarinių fibroepiteliomų, intersticinių narvelių navikų sėklidėse, chromofobinių adenomų hipofizij, limfosarkomų užkrūčio liaukoj ir apskritai limfatinųjų auglių net su piktybiniais požymiais. Specifinėm savybėm kai kurie steroidiniai junginiai rodo didesnio ar mažesnio laipsnio antibakterinį, antivirusinį, priešgrybinį veikimą, be to (anestezuojantį) efektą į centrinę nervų sistemą. Steroidinės medžiagos, kaip pavyzdžiui, 17a-etinil-17-hidroksi-5(10)-estren-3-ono ir kitos, įrodomu antiovulatoriniu bei antiestrogeniniu principu veikia į vaisingumo (ovuliacijos) periodus.

*Medicinos praktikoje.* — Remiantis vis gausėjančių laboratorinių bandymų daviniais ir palaipsniui panaudojamų junginių klinikiškių stebėjimų lobynu, sudaromi kuo tikslesni terapiniai metodai, taikant steroidinius junginius įvairių ligų gydyme. Apskritai pozi-

tyvių efektų visumoj, substituciniu bei kūno chemizmo sistemų perstatymo mechanizmu, galima atsiekti recesyvių organizmo jėgų ir atsparumo mobilizavimo, subjektyvios savijautos (nuotaikos) kėlimo, tokiu būdu ir netiesioginiai kovojant prieš ligą. Steroidinių hormonų preparatai įvairiausiai komerciniais (patentuotais) vardais pradėta naudoti susirgimuose, kaip reumatizmas, įvairūs artritai, burzitai, inkstų, širdies, kraujo, odos ligos, alerginiai stoviai (būviai), astma, tuberkuliozė, plaučių fibrozė, vilkligė (*lupus*), dermatomiozitas, infekcinė mononukleozė, ulceratyvinis kolitas, nudegimai ... ir apskritai uždegiminių, degeneratyvinių ir net neoplastinių (tumorinių) susirgimų atvejais. Kartais medikacija remtina operatyviniu pašalinimu ar radiaciniu apslopinimu nenormaliai funkcionuojančių bei viršnormiai produkuojančių (liaukinių) organų, kaip, pavyzdžiui, antinksčių, sėklidžių ir kitų.

*Gydymo pavojai.* — Dėl dažnėjančio steroidinių hormoninių junginių panaudojimo ypatingas dėmesys yra kreipiamas į galimus kompleksus nepageidaujamų bei žalingų efektų kūne. Išimtiniais atvejais, kaip ir su kiekvienu vaistu, gali pasitaikyti neįprastas individualus alerginis jautrumas vienai ar kitai medžiagai. Tas gali rodytis didesnio ar mažesnio laipsnio oftalmologiniais, dermatologiniais reiškiniais (išbėrimais, ekzemomis, ruplėmis, edema ...), bloga savijauta, nauzea, svaiguliu, piktinimu (šleikštuliu), galvos skausmais, apetito stoka, nemiga, miopatijomis, neuropatijomis, kraujo spaudimo pakilimu, osteoporoze, diabetiniais bei Kušingo sindrominiais požymiais, vestibuliarine disfunkcija, tinitus, neigiama įtaka į skrandžio sekreciją, opas, prieškūnių gamybą, fagocitozę, antrinių lytinių požymių iškrypimais (virilizacija, feminizacija) ir t. t.; gi mažesnio laipsnio efektai neretai reikalinga ribotai toleruoti sąskaiton gydomos pagrindinės ligos ir kitų tikslų. Individualiai koordinuojant atskirus kitomis priemonėmis jau nepagydomų susirgimų atvejus, turint minty atatinamo laipsnio riziką, pripratimo prie vaisto galimybę su abstinencijos pasėkomis ir t. t., humaniško gydytojo kelrodis tebelieka — *primum est non nocere*.

*Tolimesni siekiai.* — Vis gausėjantis skaičius atrandamų natūralių bei sintetiškai pagaminamų steroidinių medžiagų daugumoje tarnauja tobulesniam stebėjimui biocheminių procesų sveikame ir ligotame organizme. Šių hormoninių medžiagų padėtis tyrinėjimų laukuose šakojasi keliomis pagrindinėmis kryptimis. Fiziologinė-cheminė įtaka veikia kūno sistemas atitinkama linkme, morfogeninis efektas į atskirų kūno organų morfologinius elementus sudaro

prietiltį bei priežastis tumorinei proliferacijai ir net atskirų rūšių vėžio pasireiškimui. Turint reikalo su nepaprastai mažais kiekiais, šių junginių kuo tikslesnis identifikavimas, be to individualiai reikalingos dozės nustatymas dar vis sudaro didelius sunkumus. Juo labiau, kad atskiro individo (paciento) kūno sistema, priklausanti ir nuo patologinio proceso esmės bei laipsnio, pajėgia toleruoti didesnę ar mažesnę medžiagos (vaisto) dozę. Neaiškumams nugalėti siekiama kuo tobulesnių analitinių (laboratorinių) metodų bei technikos hormoninių medžiagų identifikavimui kūno skysčiuose (kraujuje, limfoj, šlapume, gleivėse bei sekretuose...) ir net atskirų organų audiniuose. Hormonų kiekių bei padėties preciziškas sekimas veda į neklystamą patologiinių stovių (įskaitant ir psichinius\*) supratimą, optimalinės dozės nustatymą, nepageidaujamų efektų sumažinimą ir apskritai gydymo sėkmingumą.

#### BIBLIOGRAFIJA

##### Rinktiniai šaltiniai

- ABDERHALDEN, R., *Die Hormonen*, Berlynas, 1952.  
 APPLEZWEIG, N., *Steroid Drugs*, New Yorkas, 1962.  
 BILIKIEWICZ, T., *Psychiatria kliniczna*, Varšuva, 1957.  
 BONISKOV, CH., *Methodik der Hormonenforschung*, 1937, 39 t.  
 CALDWELL, A. E., *Psychopharmaca*, Washingtonas, D. C., 1958.  
 DATI, T., *Endocrinologia sessuale*, Roma, 1955.  
 DORFMAN, R., (ed.), *Pituitary-Ovarian Endocrinology*, Lisabona, 1963.  
 FOURNIER, G. C. M., *Tratado de endocrinologia clínica*, 1950.  
 GELLHORN, E., *Physiological Foundations of Neurology and Psychiatry*, Minneapolis 1953.  
 GRINIUS, A., *Do certain Steroids affect the Viability of Cells?*, 1959.  
 GRINIUS, A., *Polyglot Medical Dictionary* (Ruošijama).  
 GRINIUS, A., *Steroid Hormones: Clinical Application and Path.* (Ruošijama).  
 LEATHEM, J. H., (ed.), *Hormones and the Aging Process*, New Yorkas, 1956.  
 LIPSCHUTZ, A., *Steroid Hormones and Tumors*, Baltimorė, 1950.  
 MEYLER, L., *Side Effects of Drugs*, Bazelis, 1964.  
 MORICARD, F., *Hormonologie sexuelle humaine*, 1943.  
 MUCCHIELLI, R., *Philosophie de la méd. psychosomatique*, Paryžius, 1961.  
 PINCUS, G., (ed.), *Recent Progress in Hormon Research*, 1947, 63 t.  
 SELEY, H., *Textbook of Endocrinology*, Montrealis, 1955.  
 ZAKUSOV, V. V., *Farmakologija nervnoi sistemi*, Maskva, 1953.

Dr. AL. GRINIUS

Chicago-Washington, D. C., J. A. V.

---

\* Šios problemos platumas reikalauja vėl atskiros temos kita proga.

HORMONES FROM THE MODERN THERAPEUTIC AND  
PATHOLOGIC POINTS OF VIEW

by

AL. GRINIUS D. M.

*Summary*

After a general introduction the most recent problems in steroid hormonology are discussed. Pathological as well as therapeutic aspects are generally touched. The dangers of (unskilled) treatment as well as side effects are stressed.

World wide selected references of this highly specialized field are given at the end of the lecture.