

HORMONAI MODERNIOJ TERAPIJOJ IR PATOLOGIJOJ

(Steroidini jungini analiz ir panaudojimas)

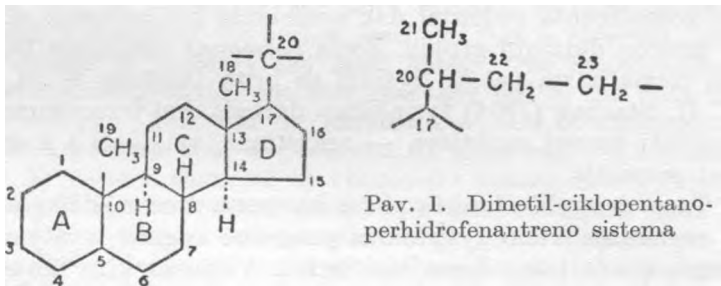
Omne nimium nocet.

vadinis žvilgsnis. — Hormonai arba inkretai (iš graik *hormen*, sužadinti, paveikti) yra biologiškai aktyvios biocheminės medžiagos, daugumoj gaminamos vidinės sekrecijos organais (liaukomis), kaip hipofizio, antinksiais (viršinksiais), skydliaukėmis, lytinėmis liaukomis ir kitomis. Chemiškai šios medžiagos daugumoj rodo riebalams ar baltymams panašią struktūrą (pavyzdžiui, insulinas, tiroksinas). Kitos kaip adrenalinas (3,4-dihidroksi-*-fenil-*-metilaminoetanolis) savo komplikuota sudėtimi dar nesileidžia rikiuojamos vienam viršminėti didžiųjų grupių. Žodis *hormonas* medicinos terminologijon pirmą kartą pateko ryšium su britų fiziologu W. M. Bayliss ir E. H. Starling (1904) tyrinėjimais, kai buvo surasta dvilikapirštis žarnų medžiaga — sekretinas, veikianti kasos (*pancreas*) sekreciją.

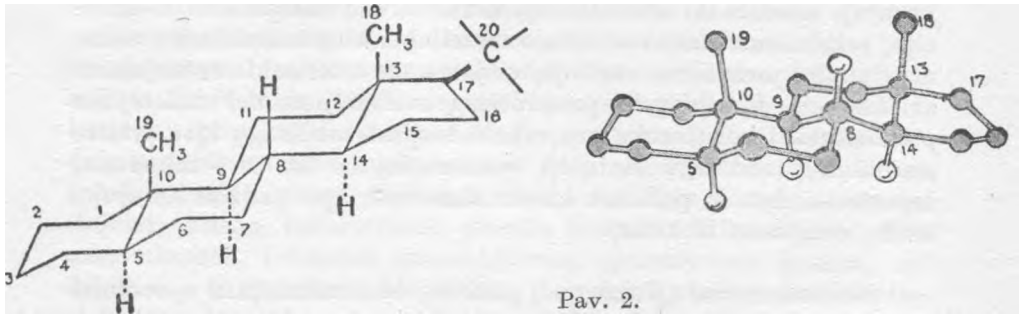
Tarp daugybės vairių šių hormonų šios medžiagos daugumoj reguliuoja kūno gyvybinius procesus: augimą, vystymąsi, atsparumą (imunitetą), brendimą ir t.t. Vieno ar kito hormono nepakankami ar per dideli kiekiai kūne gali sukelti aštrius simptomatinius patofiziologinius sutrikimus, o ilgą laiką net sunkius organinius susirgimus. Kai kurie hormonai turi tiesioginį tokio kūno cheminę mašineriją, kiti veikia netiesioginiai ir efektas ryškiausiai ryšium su kitomis sistemomis.

Steroidai d mesio centre. — Paskutiniu laiku moksliniai tyrimai dėl mesinių 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 šveicaras mokslininkas T. Reichstein jau buvo sėkmingai dar prieš II pasaulinį karą šiuos gydančius veiksmus antinksiais ekstraktuose (DOCA). Dabartiniu laiku jau yra priskaitoma šimtai šių grupės natūralių ir sintetinių pagaminamųjų junginių. Vieni iš jų rodo daugiau ar mažiau stiprų veikimą vienu atžvilgiu, — kiti net žalingą dėl nepageidaujamo efekto.

Chemin klasifikacija ir biologin' paskirtis. — Steroid cheminis formulės skeletas eina 17 anglies atomų su perhidrociklopentanofenantrenas (ciklopentanoperhidrofenantrenas), sudarytas iš 3-j (A, B, C) šešiakampi žied (fenantreno) ir vieno (D) penkiakampio žiedo (ciklopentano), kuri kampuose yra išsidėstę vandeniliu prisotinti anglies atomai. Steroid cheminis ir biologinis savybės daugiausia priklauso nuo cheminių grupių prisijungusių prie skeleto 3-io, 10-to, 11-to, 13-to ir 17-to anglies atomų, nuo vandeniliu prisotinimo laipsnio ir nuo stereocheminio elementų išsidėstymo molekulyje, 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 deguonis yra prisijungęs prie 3-jo anglies atomo — steronais. Tada daugumas steroidų yra derivatai dimetil-ciklopentanoperhidrofenantreno (žr. 1 pav.).

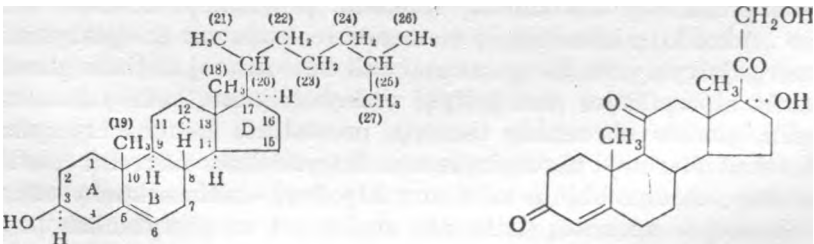


Didžiulį steroidinių medžiagų šeimą eina visos gyvuliniai (šliauž, vabzdžiai), ir augalinis kilmės nuodai, kai kurios karcinogeninės medžiagos, saponinai bei alkaloidai, kaip *solanum, veratrum, kurchi, strophantus, digitalis*, D (pro)vitaminai, tulžies rūgštys (choline, dicholin, desoksicholin, taurocholin ...), cholesterolis (žr. 3 pav.) ir kita. Iš medžiagų atliekama ir kitas svarbias fiziologines biochemines funkcijas eina visos lytiniai ir antinksčiai liaukų hormonai. Vyriški lytiniai hormonai, kontroliuoja antrini lytinį požymį 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 antrini moterišką požymį išsivystymą bei periodinį ciklą vyksmą, vadinami estrogenais (pavyzdžiui, estriolis $C_{18}H_{22}O_3$, estradiolis $C_{18}H_{24}O_2$). Antinksčių luobinį dalyj (*cortex*) pasigaminę steroidiniai hormonai yra žinomi bendru kor-



tikoid vardu. Kortikotropinas — hipofizio adrenokortikotropinis hormonas (ACTH) yra svarbus ši hormon sintez j.

Pagal funkcijas kortikoidai dar skirstomi mineralinius ir gliukogeninius (gliukokortikoidus). Kortizonas $C_{21}H_{28}O_5$ (žr. strukt rin formul 4 pav.) ir kiti panaš s deriniai priklauso gliukogenini hormon grupei. Šie vaidina svarbi rol medžiag apykaitos procesuose, kaip skatina baltini kitim angliavandeniais, gliukogeno sintez bei san kaup kepenyse, prisideda prie lengvai energija paver iam medžiag gamybos ir vienodo cukraus lygio (kiekio) kraujuje palaikymo. Mineraliniai kortikoidai, kaip 11-desoksikortizonas, 11-desoksikortikosteronas, aldosteronas (elektrokortinas $C_{21}H_{28}O_6$) ir kiti skatina arba prilaiko drusk ir vandens iškait



Pav. 3. Cholesterolis

Pav. 4. Kortizonas

bei filtravim insktuose, tuo b du dalyvaudami medžiag apykaitos reguliavime. Junginiai priklauso vitamino D grupei, susidedantys iš provitamin ergosterolio, 7-dehidrocholesterolio ir vitamin — kalciferolio (D_2) ir cholekalciferolio (D_3), reguliuoja kalciofosforo santykio kontrol kalk jimo procesuose. Cholesterolis (cholesterinas $C_{27}H_{45}OH$) d l savo savybi priskiriamas riebalini (sterinini) medžiag klasei. Palyginus su kitais junginiais, kuri kiekiai k ne tesudaro vos keliolika miligram , cholesterolio vien tik

kraujuje randasi iki 180-280 mg. mililitre. Šio did janti koncentracija, priklausanti nuo vartojamo maisto bei kit individuali veiksniai, ypa vyresniame amžiuje, siejama su arterioskleroz (aterioskleroz) — kraujagysli priskretimo, susiaur jimo bei sukiet jimo priežastimi. Cholesterolis yra svarbi tarpin medžiaga kit vairi steroidini medžiag sintez j, vykstan ioj ne tik virš min tuose organuose, bet ir pakeliui kitose sistemose (pavyzdžiui kraujuje, kaul iulpuose ir kitur).

Eksperimentin (fiziologin) patirtis. — Analizuojant specifiniai panaudojam steroidini jungini veikim paskirus k no organus bei sistemas, ši efektus galima padalyti dvi stambias kategorijas: fiziologinius-cheminius ir tumorogeninius (morfogeninius). Pirmuoju atveju matoma teigiama ar neigiama junginio taka metabolizm k no sudedam j medžiag (protein, angliavandeni, riebal, vandens, mineral, kaip pavyzdžiui, natri, kalio, kalcio, fosforo, azoto ...), fermentines-enzimatinės sistemas (fosfataz s, hiparaz s, DPNH-oksigenaz s, -gliukoronidaz s, transminaz s ...), k no elektrolit balans ir t.t. Antruoju atveju, vedant (injekcijomis, per virškinimo trakt ...) atitinkamas (aukštas ar per dažnas) dozes, pavyzdžiui, 4-pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-triono, 1>3,5(10)-estrien-3-ol-17-ono ir kitus estrogenin s, androgenin s bei kortikoid serijos derivatus, gali pasireikšti didesnio ar mažesnio laipsnio gr žtama (reversiblin) ar negr žtama selektyviai proliferatyvin audini (epitelio, jungiamojo audinio, kolageno ...) bei kit histologini element reakcija net iki (piktybiniu) tumor išsivystymo. Šie pakitimai gali b ti formoj cistin s glanduliarin s hiperplazijos (net polipu) endometrijuje, kr i liaukini augli, gimdos fibroidini tumor, prostatin s liaukos hiperplazijos, utrikuliarini fibroepiteliom, intersticini narveli navik s klid se, chromofobini adenom hipofizij, limfosarkom užkr io liaukoj ir apskritai limfatini augli net su piktybiniais požymiais. Specifin m savyb m kai kurie steroidiniai junginiai rodo didesnio ar mažesnio laipsnio antibakterin, antivirusin, priešgrybin veikim, be to (anestezuojant) efekt centrin nerv sistem. Steroidin s medžiagos, kaip pavyzdžiui, 17 α -etinil-17-hidroksi-5(10)-estren-3-ono ir kitos, rodomu antioviuliacijiniu bei antiestrogeniniu principu veikia vaisingumo (ovuliacijos) periodus.

Medicinos praktikoj. — Remiantis vis gaus jan i laboratorini bandym daviniais ir palaipsniui panaudojam jungini kliniki steb jim lobynu, sudaromi kuo tikslesni terapiniai metodai, taikant steroidinius junginius vairi lig gydyme. Apskritai pozi-

tyvi efekt visumoj, substituciniu bei k no chemizmo sistem perstatymo mechanizmu, galima atsiekti recesyvi organizmo j g ir atsparumo mobilizavimo, subjektyvios savijautos (nuotaikos) k limo, tokiu b du ir netiesioginiai kovojant prieš lig . Steroidini hormon preparatai vairiausiais komerciniais (patentuotais) vardais prad ta naudoti susirgimuose, kaip reumatizmas, vair s artritai, burzitai, inkst , širdies, kraujo, odos ligos, alerginiai stoviai (b viai), astma, tuberkulioz , plau i fibroz , vilklig (*lupus*), dermatomiozitas, infekcin mononukleoz , ulceratyvinis kolitas, nudegimai ... ir apskritai uždegimini , degeneratyvini ir net neoplastini (tumoriniu) susirgim atvejais. Kartais medikacija remtina operatyviniu pašalinimu ar radiaciniu apslopinimu nenormaliai funkcionuojan i bei viršnormiai produkuojan i (liaukiniu) organ , kaip, pavyzdžiui, antinks i , s klidži ir kit .

Gydymo pavojai. — D l dažn jan io steroidini hormonini jungini panaudojimo ypatingas d mesys yra kreipiamas galimus kompleksus nepageidaujam bei žaling efekt k ne. Išimtiniais atvejais, kaip ir su kiekvienu vaistu, gali pasitaikyti ne prastas individualus alerginis jautrumas vienai ar kitai medžiagai. Tas gali rodytis didesnio ar mažesnio laipsnio oftalmologiniais, dermatologiniais reiškiniais (išb rimais, ekzemomis, rupl mis, 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 taka skrandžio sekrecij , opas, priešk ni gamyb , fagocitoz , antrini lytini požymi iškrypimais (virilizacija, feminizacija) ir t. t.; gi mažesnio laipsnio efektai neretai reikalinga ribotai toleruoti s skaiton gydomos pagrindin s ligos ir kit tiksl . Individualiai koordinuojant atskirus kitomis priemonis jau nepagydom susirgim atvejus, turint minty atitinkamo laipsnio rizik , pripratimo prie vaisto galimyb su abstinencijos pas komis ir t.t., humaniško gydytojo kelrodis tebelieka — *primum est non nocere*.

Tolimesni siekiai. — Vis gaus jantis skai ius atrandam nat rali bei sintetiškai pagaminam steroidini medžiag daugumoj tarnauja tobulesniam steb jimui biochemini proces sveikame ir ligotame organizme. Ši hormonini medžiag pad tis tyrin jim laukuose šakojasi keliomis pagrindin mis kryptimis. Fiziologin - chemin taka veikia k no sistemas atitinkama linkme, morfogeninis efektas atskir k no organ morfologinius elementus sudaro

prietilt bei priežastis tumorinei proliferacijai ir net atskir r ši v žio pasireiškimui. Turint reikalo su nepaprastai mažais kiekiais, ši jungini kuo tikslesnis identifikavimas, be to individualiai reikalingos doz s nustatymas dar vis sudaro didelius sunkumus. Juo labiau, kad atskiro individo (paciento) k no sistema, priklausanti ir nuo patologinio proceso esm s bei laipsnio, paj gia toleruoti didesn ar mažesn medžiagos (vaisto) doz . Neaiškumams nugal ti siekiama kuo tobulesni analitini (laboratoriniu) metod bei technikos hormonini medžiag identifikavimui k no skys iuose (kraujuje, limfoj, šlapume, gleiv se bei sekretuose...) ir net atskir organ audiniuose. Hormon kieki bei pad ties preciziškas sekimas veda neklystam patologi ni stovi (skaitant ir psichinius*) supratim , optimalin s doz s nustatym , nepageidaujam efekt sumažinim ir apskritai gydymo s kmingum .

BIBLIOGRAFIJA

Rinktiniai šaltiniai

- Abder hal den, R., *Die Hormonen*, Berlynas, 1952.
 Appl ezweig, N., *Steroid Drugs*, New Yorkas, 1962.
 Bil ikiewicz, T., *Psychiatria kliniczna*, Varšuva, 1957.
 Boniskov, Ch., *Methodik der Hormonenforschung*, 1937, 39 l.
 Cal dwell l, A. E., *Psychopharmacca*, Washingtonas, D. C., 1958.
 Dati, T., *Endocrinologia sessuale*, Roma, 1955.
 Dobfman, R., (ed.), *Pituitary-Ovarian Endocrinology*, Lisabona, 1963.
 Four nier, G. C. M., *Tratado de endocrinologia clinica*, 1950.
 Gell hobn, E., *Physiological Foundations of Neurology and Psychiatry*, Minneapolis 1953.
 Gr inius, A., *Do certain Steroids affect the Viability of Cells?*, 1959.
 Gr inius, A., *Polyglot Medical Dictionary* (Ruošiamas).
 Gr inius, A., *Steroid Hormones : Clinical Application and Path.* (Ruošiamas).
 Leatham, J. H., (ed.), *Hormones and the Aging Process*, New Yorkas, 1956.
 Lipschutz, A., *Steroid Hormones and Tumors*, Baltimore, 1950.
 Meyl er, L., *Side Effects of Drugs*, Bazelis, 1964.
 Moricard, F., *Hormonologie sexuelle humaine*, 1943.
 Mucchielli, R., *Philosophic de la mid. psychosomatique*, Paryžius, 1961.
 Pincus, G., (ed.), *Recent Progress in Hormon Research*, 1947, 63 t.
 Sel ey, H., *Textbook of Endocrinology*, Montrealis, 1955.
 Zakusov, V. V., *Farmakologija nervnoi sistemi*, Maskva, 1953.

Dr. Al. Gr inius

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

*Šios problemos platumas reikalauja v l 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.