УДК 612.017.018:591.147:547.922

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ НА ЖИВИЙ ОРГАНІЗМ

Грабовський С. С.

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Ґжицького

У статті йдеться про важливу роль кортикостероїдів в обмінних процесах, зокрема про синтез, функції та позитивний і негативний вплив їх основних представників — глюкокортикоїдів на усі системи та живий організм в цілому.

Ключові слова: КОРТИКОСТЕРОЇДИ, ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ, ХОЛЕСТЕРОЛ, ПРИРОДНИЙ ІМУНІТЕТ, РЕЗИСТЕНТНІСТЬ, ЖИВИЙ ОРГАНІЗМ.

Інтенсивний пошук засобів та методів, за допомогою яких можна було б нормалізувати порушення гомеостазу та функції найважливіших адаптивних систем організму, зміцнюючи його захисні властивості — з одної сторони та активно втручатися в патологічні процеси — з іншої, спонукав до того, що була доведена важлива роль гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи в живому організмі, де кортикостероїдам відводиться неабияка роль.

Кортикостероїди — похідні циклопентанопергідрофенантрену, в основі хімічної структури якого лежить стероїдне кільце з 17 атомів карбону. На даний час відомо біля 100 сполук, з яких лише деякі є біологічно активними і поділяються на чотири групи: глюкокортикоїди, мінералокортикоїди, андрогени та естрогени. Початковим субстратом синтезу кортикостероїдів є холестерол, який утворюється в основному в печінці і відіграє важливу роль у метаболізмі, є проміжним продуктом (попередником) при синтезі *in vivo* стероїдних гормонів, жовчних кислот, вітаміну D_3 [1].

Велика частина холестеролу (80–90 %) зв'язана з жирними кислотами і лише 10 % припадає на вільний холестерол, який в наднирниках присутній головним чином в ендоплазматичних мембранах і мітохондріях, а естери холестеролу зосереджені в ліпідах цитоплазми. Холестерол поступає в наднирки з плазми крові або синтезується з ацетил-КоА. Поповнення запасів холестеролу здійснюється під контролем кортикотропіну, під дією якого прискорюється надходження вільного холестеролу з плазми, посилюється внутріклітинний синтез холестеролу *de novo* і стимулюється гідроліз естерів холестеролу в самих наднирниках. Адренокортикотропний гормон (АКТГ) регулює швидкість стероїдогенезу в наднирниках, змінюючи метаболізм холестеролу і його перерозподіл як всередині клітини, так і в мітохондріях. Поступлення і транспортування холестеролу в мітохондрії здійснюється специфічним білком, біосинтез якого стимулюється протеїнкіназою, яку активує АКТГ [2].

Позаклітинні ліпопротеїди — важливі регулятори синтезу холестеролу в наднирниках: при достатній кількості позаклітинного холестеролу спостерігається пригнічення його внутрішньоклітинного синтезу. Процеси стероїдогенезу забезпечують ферменти, які локалізовані в мітохондріях і гладкій ендоплазматичній сітці. Біосинтез кортикостероїдів починається в мітохондріях, де з холестеролу, що поступає, під впливом ферменту десмолази утворюється прегненолон, який є попередником для більшості кортикостероїдів. Біологічно активним глюкокортикоїдом є кортизол, на частку якого припадає 80 %, а на інші — 20 % у порядку зменшення їх активності: кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол та 11-дезоксикортикостерон. Кортизол — основний кортикостероїд, який здійснює контроль секреції кортиколіберину та АКТГ. Основним місцем обміну кортизолу є печінка [3, 4].

Основний регулятор синтезу глюкокортикоїдів — АКТГ, який локалізується та синтезується в клітинах передньої долі гіпофіза. Секреція АКТГ та споріднених пептидів

контролюється кортикотропін-рилізінг-гормоном (КРГ), який продукує гіпоталамус. КРГ поступає в передню долю гіпофізу, де в свою чергу викликає секрецію АКТГ [5, 6].

За добу наднирки продукують 15–30 міліграм кортизолу. Майже 90 % кортизолу циркулює в крові у зв'язаному стані з білком — транскортином і лише невелика його частина зв'язана з альбумінами. Близько 8 % кортизолу плазми крові перебуває у вільному стані. Це, власне, і є біологічно активний кортизол. Низькі концентрації інсуліну та естрогенів підвищують вміст транскортину, що приводить до збільшення кортизолу, зв'язаного з білками, внаслідок чого збільшується загальна концентрація кортизолу в плазмі крові. Проте рівень вільного кортизолу, мабуть, залишається незмінним, а ознаки і симптоми надлишку глюкокортикоїдів інколи бувають відсутні.

Більшість синтетичних аналогів глюкокортикоїдів зв'язуються з транскортином менш ефективно (приблизно 70 %). Це може пояснити здатністю деяких з них навіть у малих дозах спричиняти побічні ефекти, наприклад, послаблення імунітету, старіння наднирників тощо [1]. При захворюваннях печінки і нирок, а також при тривалому вживанні глюкокортикоїдів знижується вміст транскортину і фракції кортизолу, зв'язаного з цим білком, що приводить до клінічних ознак надлишку глюкокортикоїдів [7]. Час циркуляції кортизолу визначається міцністю зв'язку з транскортином (період напіврозпаду кортизолу складає 80–120 хв, кортикостерону — менше 60 хв). Основним місцем обміну кортизолу є печінка, хоча нирки, кишечник і легені також приймають участь в обміні кортикостероїдів [3, 4].

Функції глюкокортикоїдів різноманітні: від регуляції метаболізму до модифікації імунологічної і запальної відповідей. Глюкокортикоїди впливають як на метаболізм вуглеводів, так і на утворення інсуліну та виділення його β-клітинами підшлункової залози [8].

Глюкокортироїди збільшують розпад білків, а утворені при цьому амінокислоти використовуються як основний субстрат для глюконеогенезу [9]. Дія глюкокортикоїдів на обмін кальцію виражається в негативному балансі. Вони інгібують всмоктування кальцію в кишечнику оскільки пригнічується активність вітаміну D, знижують концентрацію циркулюючих естрогенів і підвищують екскрецію кальцію з сечею. Крім того, глюкокортикоїди сповільнюють дозрівання остеобластів, знижують їх активність і, як наслідок, зменшують кількість кісткової тканини, що утворюється під час кожного циклу ремоделювання. Вторинний гіперпаратиреоїдизм, який виникає при використанні глюкокортикостероїдів, також зумовлює ремоделювання кісткової тканини, що в подальшому прискорює резорбцію компенсаторного росту, призводячи до швидкої втрати кісткової маси [10, 11].

Глюкокортикоїди використовуються в лікуванні вертебрально-базилярної недостатності (зворотні порушення функцій мозку, який живиться хребцевими та основними артеріями, спричинені зменшенням його кровопостачання). Ефективність використання кортикокостероїдів, особливо в лікуванні вазогенного набряку, розроблена в експерименті і в ряді клінічних робіт, однак переконливих доказів доцільності застосування глюкокортикоїдів у лікуванні набряку мозку в даний час не одержано [12].

Глюкокортикоїди застосовують при запальних процесах та травмах органів зору, для профілактики симпатичного запалення в післяопераційний період. Кортикостероїди блокують ексудативну фазу запалення, попереджують проліферацію клітинних елементів, однак не впливають на причину виникнення запального процесу і тому повинні поєднуватись із специфічною терапією. Наприклад, глюкокортикоїди не можна використовувати при порушеннях епітеліального шару рогівки ока. У літературі наявні повідомлення, які стосуються порушень глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз при розсіяному склерозі [13–16].

У високих дозах глюкокортикоїди виступають як імунодепресанти (їх застосовують для попередження відторгнення трансплантованих органів) за рахунок інгібування активності нейтрофілов і моноцитів. Глюкокортикоїди використовують у тих випадках, коли інші препарати уже не допомагають, але стероїдні гормони часто викликають в організмі побічні реакції. Важко назвати систему організму, на яку б не впливали глюкокортикоїди.

Таким чином, питання лише в тім, як скоро появляться побічні ефекти. Виходячи з цього можна сказати, що лікування як глюкокортикоїдами, так і іншими препаратами протизапальної дії, веде до загострення інших захворювань. Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів дають швидкий і сильний протизапальний ефект, зменшують біль, кількість виділення ексудату в порожнині суглобу, але, оскільки, препарат діє тільки на цикл арахідонової кислоти і простогландинів, то він не вливає на патогенез дегенерації хряща. Більш того, препарати цієї групи майже завжди дають тимчасовий ефект, а іноді навіть запалення посилюється після припинення їх застосування (так званий синдром відміни). У зв'язку з вищесказаним, можна рекомендувати використання глюкокортикоїдів у виключних випадках, одиничними ін'єкціями (1–2 рази) при наявності сильно вираженого артриту з великою кількістю ексудату. Неконтрольоване використання глюкокортикоїдів при лікуванні бактеріальних дерматитів нерідко приводить до переходу в хронічну фазу процесу через пригнічення опірності організму [17].

Потрібно визнати, що на сьогодні медицина не має лікарських засобів, які б при лікуванні запальних процесів у суглобах та хребетного стовпа для ефективного зняття запалення та болю не впливали б шкідливо на організм.

У народній медицині при захворюваннях опорно-рухової (кістково-суглобової) системи здавна застосовували витяжки із рослин, які знімали біль при запальних процесах. Рослинні екстракти не викликають залежності, не мають шкідливої дії на організм в цілому.

Правильно підібрані натуральні засоби, які складаються з кількох природних інгредієнтів, діють комплексно і мають оздоровчий вплив на весь організм.

Препарати з групи кортикоїдів майже завжди дають тимчасовий ефект, а інколи запальний процес посилюється після припинення їх застосування.

Виходячи з вищесказаного найперспективнішим напрямком сьогодення у медицині та ветеринарній практиці для лікування і профілактики цілого ряду захворювань найрізноманітнішої етіології повинно стати використання екологічно чистих стимулюючих препаратів природного походження, які б впливали на синтез та дію глюкокортикоїдів самим організмом і не мали негативних побічних ефектів.

Висновки

1. Особливий інтерес представляє вивчення механізму впливу біологічно активних речовин природного походження на синтез глюкокортикоїдів живим організмом.
2. Опосередкований вплив глюкокортикоїдів на фізіологічні функції організму дасть змогу підвищити природний імунітет та резистентність організму, збільшити виробництво продуктів тваринництва та підвищити якість продукції.

PECULIARITIES OF GLUCOCORTICOIDS INFLUENCE ON LIVING ORGANISM

Grabovskyi S. S.

S u m m a r y

The data about the important role and peculiarities of glucocorticoids functions and influence on organism systems and whole living organism are presented in the article.

Lviv National University of Veterenary Medicine and Biotechnologies named after S. Z. Gzhytskyj

1. Ластухін Ю. О. Хімія природних органічних сполук: Навч. посібник. — Львів: Національний університет «Львівська політехніка», «Інтелект-Захід», 2005. — 560 с.

2. Горшкова Т. В. Аденилат и гуанилатциклазная система надпочечников в норме и при патологии: Автореф. дис.... канд. биол. наук: 03.00.04 — Москва, 1988. — 24 с.

3. Безверхая Т. П. Содержание и соотношение кортизола и кортикостерона в крови больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. — 1972. — № 1. — С. 46–48.

4. Kingston M. E., Ashaf A. M., Donneli R. I. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis // Gastroenterology. — 1984. — № 87. — P. 688–694.

5. Акмаев И. Г. Современные представления и взаимодействия регулирующих систем: нервной, эндокринной и имунной // Успехи физиол. наук. — 1996. — Т. 26, № 1. — С. 3–20.

6. Палюк П. М. Сахарный диабет // Физиологический журнал. — 1990. — Т. 36, № 1. — С. 113–121.

7. Джериева И. С. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) // Методическое пособие для врачей. — М., 2000.

8. Фреймане Т. Х. Биохимические исследования функционального состояния коры надпочечников при диабете: Автореф. дис. … канд. биол. наук: 03.00.04. — Рига, 1968. — 22 с.

9. Nerup I., Mandrup-Poulsen T. On the pathogenesis of IDDM // Diabetologia. — 1994. — № 37. — P. 82–89.

10. Нассонов Е. Л., Скрипникова И. А. Остеопороз при ревматических заболеваниях. Роль глюкокортикоидов // Клиническая медицина. — 1997. — № 5. — С. 10–11.

11. Сміян С. І. Клініко-фармакологічні аспекти впливу лікувальних програм на стан кісткової тканини у хворих з ревматичними захворюваннями суглобів // Матеріали Української науково-практичної конференції «Сучасні проблеми кардіології та ревматології — від гіпотез до фактів». — Київ, 2001. — С. 166–167.

12. Глюкокортикоиды в комплексном лечении гнойных хирургических заболеваний / И. Я. Рябухин, Ю. И. Калиш, Б. А. Угаров, А. Х. Янгиев // Под ред.. В. В. Вахидова. — Т.: Медицина, 1979. — 168 с.

13. Абрамчик Г. В. К вопросу о глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных рассеяным склерозом // Доклады Академии наук БССР. — 1965. — Т. 9, № 3. — С. 205–207.

14. Функциональное состояние коры надпочечников у больных рассеяным склерозом / А. Н. Иваноков, Е. Б. Боголюбова, Ф. Г. Дукарский и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1983. — Т.83, № 4. — С. 543–548.

15. Batterworth F. M., Pistow G. E., Collarini E. Fluctuation of plasma cortisol levels in multiple sclerosis // Canadian Journal of Neurological Sciences. — 1979. — Vol. 6, № 1. — P. 59–63.

16. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function / D. Michelson, L. Stone, E. Galliven et al. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 1994. — Vol. 79, N. 3. — P. 848–853.

17. Ветеринарная медицина. Остеоартрозы у собак: аспекты этиологии, патогенеза, диф. диагноза и лечения. — Опубликовано: Mon 16 Jan 2006. — Давыдов В. Б. Ветеринарный центр при МГАВМ и Б им. К. И. Скрябина.