

Е.М. Ходош^{1,2}, пульмонолог,
канд. мед. наук, доцент,

О.К. Яковенко^{3,4}, пульмонолог, канд. мед. наук,
В.В. Сирота^{1,2}, пульмонолог, канд. мед. наук

¹ Харківський національний медичний університет,

² КНП «МКЛ № 13» ХМР,

³ КП «Волинська обласна клінічна лікарня» ВОР,

⁴ Волинський національний університет
ім. Лесі Українки, Луцьк



Е.М. Ходош



О.К. Яковенко

Тадеуш Рейхштейн: від погромів – до кортизону, вітаміну С і відкриття глюкокортикоїдів

Кризові епохи живуть спогадами. Однак ми не оглядаємось назад, ми послідовно відновлюємо наукові світогляди першовідкривачів, що сприяли визначним відкриттям. Ми розкриваємо логіку подій та аналізуємо систему об'єктивних знань про біологічну реальність з метою постійного професійного розвитку нинішніх та майбутніх поколінь лікарів.

Стаття надзвичайно «насичена» подіями, а історія відкриття глюкокортикоїдів набуває в ній живого, конкретного вигляду. І перш за все мова піде про Тадеуша Рейхштейна, який став першим науковим відкривачем. Він народився в Польщі, потім жив в Україні, в Києві. У 1950 р. отримав Нобелівську премію з медицини та фізіології. Ця премія за «відкриття гормонів кори надниркових залоз, їх структури та біологічних ефектів» була присуджена йому спільно з професорами Едвардом Кендаллом (США) та Філіпом Хенчем (США). Заслуга Тадеуша Рейхштейна в тому, що він незалежно від Едварда Кендалла виділив кортизон і встановив його хімічну будову [1] (рис. 1).

Згідно з офіційними документами, Тадеуш Рейхштейн народився у Вроцлавеку, російська імперія (нині Польща), у польсько-єврейській родині Ісідора Рейхштейна і Густави Брокман. Тадеуш був п'ятим сином у сім'ї, яка була глибоко віддана польській культурній спадщині, і ім'я сину було дано на честь Тадеуша Костюшка, головного командира польського повстання 18 ст. («Повстання Костюшка»). Батько Тадеуша був інженером із переробки цукру (випускник Санкт-Петербурзького Політеху), і сім'я якийсь час із початку минулого століття проживала в Києві, де батько працював [2].

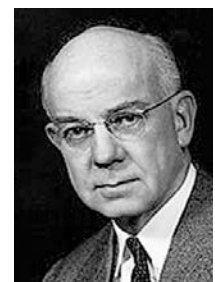
У вівторок 18 жовтня 1905 р. на вулиці Києва вийшов фанатичний натовп, у якому були різні групи чорносоптенців: монархісти, реакціонери, антисеміти, карні злочинці та ін. [3]. Іноді серед натовпу, який складався здебільшого з киян, виднілася поліцейська чи військова форма. Натовп мав одну-єдину спільну мету: швидко звільнити росію від євреїв як національної та релігійної меншини. Відомо, що члени «Чорної сотні» проводили рейди з неофіційного схвалення уряду і мали ширші плани проти різних революційних груп та деструктивні плани проти євреїв.



Тадеуш Рейхштейн
(1897–1996)



Філіп Шоуолтер Хенч
(1896–1965)



Едвард Келвін
Кендалл (1886–1972)

Рис. 1. Лауреати Нобелівської премії за відкриття гормонів кори надниркових залоз, їх структури та біологічних ефектів

Отже, київський погром розпочався. Було ясно, що заворушення було сплановано. Наведемо лише один приклад: за тиждень до початку погрому в Києві фон Хуббенет, начальник поліції Києва, попередив деяких зі своїх друзів-євреїв про безлади, що наближаються. Цей погром був не першим і не останнім — вони охопили понад 600 міст тодішньої України. У ході цих акцій за 1905–1906 рр. було вбито до 3130 осіб. У київському погромі загинуло від 47 до 100 громадян єврейського походження, серйозно постраждали щонайменше 3000 осіб, а майно було знищено на суму від 10 до 40 млн рублів.

Тадеушу Рейхштейну було вісім років, але він запам'ятав криваві сцени тих днів. Він розумів, що фізично пережив свою духовну смерть.

Після жовтневого погрому батько сімейства Ісідор Рейхштейн вирішив вивезти сім'ю з країни, і вони емігрували до Швейцарії. До прийняття такого кардинального рішення призвело прагнення уникнути наступного історичного моменту, яке з неминучістю схопить за горло кожного єврея і вичерпає до дна всі можливості натурального виживання. Жодних надій, жодних компромісів, ніяких ілюзій і ніякої декоративності.

Немає жодного сумніву, що батьки Тадеуша врятували свої життя та життя своїх дітей. Думаю, що в сім'ї не було протиріч між характером світогляду та особистим духовним складом, між завданням життя та його умовами. Еміграційне рішення Рейхштейнів мало й історичне значення. Якби вони залишилися в царській (а потім і в радянській) Росії, малоймовірно, щоб їхній молодший син винайшов процес синтезу аскорбінової кислоти та кортизону, отримавши за свою роботу Нобелівську премію.

Такими були реалії життя Т. Рейхштейна. Однак не можна сказати, що надалі шлях Тадеуша був усіяний тільки трояндами, оскільки метою життя стала освіта. Так, в 1916 р. Т. Рейхштейн почав вивчати хімію в Швейцарській вищій технічній школі Цюріха і в 1920 р. отримав диплом. Пропрацювавши рік у промисловості, він вступив до докторантури професора хіміка-органіка, лауреата Нобелівської премії Германа Штаудінгера (Німеччина). У 1922 р. отримав науковий ступінь і під керівництвом Штаудінгера почав дослідження складу ароматичних речовин у смажній каві. Завдяки проведеним дослідженням було доведено, що аромат кави зумовлюють дуже складні речовини, серед яких похідні фурану, піролу, а також речовини, що містять сірку.

У 1929 р. Т. Рейхштейн став працювати лектором у Швейцарській вищій технічній школі Цюріха, де він читав лекції з органічної та фізіологічної хімії, а в 1931 р., коли його праця над ароматичними речовинами в каві та цикорії закінчилася, став асистентом професора, хіміка-органіка Леопольда Ружички (Австро-Угорщина).

Вже в ті роки Тадеуш Рейхштейн був людиною науки, суворим і точним дослідником, наукові ідеї якого виростили з геніального емпіричного світопроникнення. Він мав виключно різнобічну ерудицію з глибокими знаннями в галузі природничих наук.

У 1934 р. Т. Рейхштейна призначають титульним професором, 1937 р. — доцентом, а в 1938 р. — професором з фармацевтичної хімії і директором Фармацевтичного інституту в Базельському університеті. У 1946 р. він очолював також кафедру органічної хімії і обіймав обидві ці посади до 1950 р. У 1948–1952 рр. керував будівництвом

та обладнанням нового Інституту органічної хімії, ставши його директором у 1960 р. Можна з упевненістю сказати, що Т. Рейхштейн виявився морально стійким, завзятим у праці, незалежним у судженнях, вченим із видатною силою узагальнення та з незламною особистою гідністю. А чи могло бути інакше в людини науки та майбутнього лауреата Нобелівської премії? У 1947 р. він отримав почесний докторський ступінь Сорбонни в Парижі, а в 1952 р. був обраний іноземним членом Королівського товариства в Лондоні [4].

Далеко не все в цій освітній системі було нове. Окремі елементи її можна знайти й в інших освітніх системах. Тому ми можемо припустити, що Рейхштейн зумів об'єднати багато елементів в одне ціле, зв'язав окремі положення в порівняно струнку систему. У зв'язку з цим ми повинні розуміти, що «історія нічому не вчить, а тільки карає за незнання уроків» (В.О. Ключевський). Ми згадали цей вислів, щоб відтворити неперевершений освітній рівень першовідкривачів та цілісну картину видатного відкриття глюкокортикостероїдів (ГКС), що вплинуло на розвиток клінічної медицини.

Перша перемога в ГКС-терапії відноситься до 1930 р., коли з'ясувалося, що екстракт адренкортикальної тканини тварин може коригувати недостатність надниркових залоз у людини.

Нині, оглядаючись на минуле, важко навіть зрозуміти послідовність та взаємозв'язок різних відкриттів, які дали змогу окремим вченим та клініцистам дійти спільного розуміння проблеми. І це не просто викладення питань певних розділів біохімії та клініки у звичній формі, це сучасний дидактичний інструментарій, що являє собою систему понять із відкриття ГКС та їх застосування в клініці.

У наукових дослідженнях шанси досягти успіху часто напряму залежать від ступеня їх новизни та усвідомлення їх значущості.

Так, 169 років тому (1855 р.) британський терапевт Т. Addison описав клінічну картину ураження надниркових залоз, звернувши пильну увагу фізіологів на кірковий шар органа. Цей патологічний стан був описаний у публікації під назвою «Конституційні та місцеві наслідки захворювань кори надниркових залоз». Всього через рік (1856 р.) Ch.-E. Brown-Sequard встановив, що після видалення обох надниркових залоз піддослідні тварини швидко гинуть «унаслідок явищ прогресуючої слабкості, утруднення дихання та загального паралічу». Введення тваринам витяжки надниркових залоз спричинювало значне підвищення артеріального тиску, скорочення судин та збільшення тривалості скорочення скелетних м'язів. Перші спроби лікування хвороби Аддісона витяжкою з надниркових залоз тварин відносяться до 1891 р. [5].

Виділення та синтез власне гормонів надниркових залоз відбулися вже у ХХ ст. Першим у чистому вигляді в 1901 р. було виділено адреналін, проте ГКС були виділені та синтезовані через кілька десятиліть. У 1929 р. американський ревматолог Ph. Hench спостерігав ремісію ревматоїдного артрити (РА) під час жовтятиці, а в 1930 р. відзначив той самий ефект у жінок з артритом під час вагітності. Ці спостереження дали йому змогу припустити, що під час вагітності та при жовтятиці виробляється протизапальна речовина, що отримала назву «субстанція X» [6]. Надалі було доведено, що вона накопичується в організмі під час жовтятиці, оскільки уражена печінка не здатна вивести її з організму.

У 1948 р. біохіміком Кендаллом і доктором L. Sarett з жовчі був виділений 17-гідрокси-11-дегідрокортикостерон, названий «субстанцією Е». Після її введення хворому на РА спостерігали позитивний ефект. З цього моменту стався відчутний прорив у терапії багатьох захворювань, у тому числі тих, які раніше вважали невиліковними.

Отже, розв'язка наближалася. У 1940 р. стало відомо, що є дві категорії гормонів надниркових залоз: ті, які спричиняють затримку натрію і рідини, і ті, які протидіють шоку і запаленню. Край важливе значення мала наявність гідроксильної групи (ОН) в 11-му положенні стероїдної структури, що зумовлювало протизапальний ефект кортизону та його похідних [7] (рис. 2).

У 1948 р. кортизоном пролікували першого пацієнта з РА. Незабаром після цього в ревматологічних хворих стали виявляти кортизон, що послугувало стимулом до нативного вироблення кортизону та пептидного адренкортикотропного гормону (АКТГ).

Вводити гідрокортизон і кортизон перорально та внутрішньосуглобово почали в 1950–1951 рр. Але це лише практичний наслідок. Насправді в організмі кортизон синтезується з гідрокортизону, і він використовувався в медицині раніше, нині він замінений на ефективніші синтетичні ГКС [8].

До 1952 р. було проведено кілька досліджень із виробництва напівсинтетичного кортизону. Між 1954 і 1958 р. для системної протизапальної терапії використовували шість синтетичних ГКС. До 1960 р. були виявлені всі ефекти хронічного токсичного впливу ГКС, а також складені протоколи відміни таких препаратів для мінімізації кортикальної недостатності. Для використання нижчих доз ГКС наприкінці 1950-х років почали паралельно застосовувати нестероїдні протизапальні препарати, першим з яких був фенілбутазон. У 1970-х роках уведення метотрексату та інших антиметаболітів ще більше обмежило дозування та призначення ГКС у разі ревматичних захворювань. До 1952 р. було проведено кілька досліджень із виробництва напівсинтетичного кортизону.

Немає жодного сумніву, що під час проведення та аналізу будь-якого дослідження вноситься особистий елемент. І саме цей так званий суб'єктивізм створює особливий індивідуальний і неповторний почерк ученого. Саме до такої категорії дослідників, які присвятили себе клінічній ідеї, належить лікар Фліп Шоултер Хенч. Будучи завідувачем ревматологічного відділення клініки Мейо (Mayo Clinic) в Рочестері, штат Міннесота (США), він у 1948 р. вперше ввів пацієнту, який страждав на РА, кортикостероїдну сполуку Е, яка згодом була названа кортизоном. Загалом таких хворих було 14 [9–11].

І це не була порожня «гра розуму» завідувача відділенням, оскільки у своїй практичній діяльності Ф.Ш. Хенч звернув увагу на те, що РА має легший перебіг під час вагітності та жовтяниці, пояснюючи це збільшенням під час вагітності рівнів жіночих статевих гормонів, а в разі жовтяниці – жовчних кислот, тобто монокарбонових гідроксикислот класу стероїдів. Хворий із важким РА розповів Ф.Ш. Хенчу, що під час нещодавно перенесеної жовтяниці біль у суглобах зменшився, а обсяг руху в них збільшився. Це клінічне спостереження стало видатним, тому що холестерин, як виявилось, будучи попередником жовчних кислот, необхідний організму для вироблення гормонів, вітаміну D та будівництва клітинних мембран.

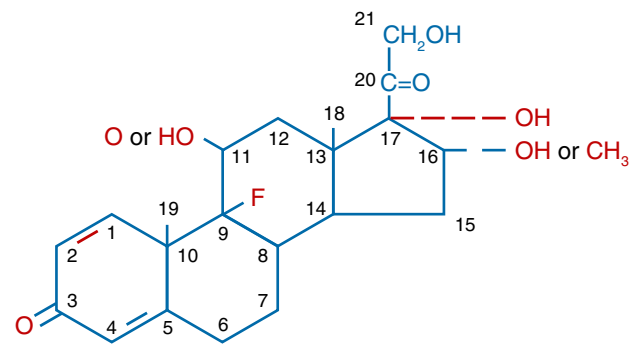


Рис. 2. Хімічна структура ГКС (–ОН в 11-му положенні)

Безумовно, випадковістю такі клінічні спостереження не назвеш, тому що ще з 1929 р. Ф.Ш. Хенч досліджував роль речовин, що виділяються наднирковими залозами в разі РА. Віддаючи йому належне, повинні сказати, що дослідженням структури та властивостей різних біологічно активних сполук (у тому числі серцевих глікозидів, вітамінів та гормонів) займалися й інші вчені. Розглядаючи цей дослідницький напрям у ширшому організаційному аспекті, слід знати, що в тій самій клініці Мейо в Рочестері в лабораторії працював професор біохімік Едвард Кендалл, який у 1934 р. синтезував у кристалічному вигляді речовини «А» і «В», які він вважав, і небезпідставно, ГКС і одну з них назвав кортином.

Потім, у 1936 р. Е. Кендалл зі співробітниками виділили з екстракту кори надниркових залоз 22 стероїдних гормони, серед яких були біологічно неактивні біохімічні попередники ГКС і кілька активних форм гормонів кори надниркових залоз, серед яких і кортизон. Усього Е. Кендалл вивчив 30 із 38 етапів біосинтезу кортизону. Тобто клініка Мейо в науково-практичному плані наближала завтрашній день, затверджуючи та зміцнюючи сьогоднішній. Їхня науково-творча думка ніколи не спинялась, а практична пильність не слабшала [12].

У 1937 р. Тадеуш Рейхштейн отримав із надниркових залоз гідрокортизон і в тому ж році синтезував перший ГКС – дезоксикортон, або дезоксикортикостерон, що є другорядним мінералокортикостероїдним гормоном кори надниркових залоз людини. У деяких видів тварин дезоксикортикостерон є основним природним мінералокортикоїдом, але в людини дезоксикортикостерон відносно малоактивний, а основним мінералокортикоїдом є альдостерон. Дезоксикортикостерон, на відміну від альдостерону і від ГКС, підвищує силу і витривалість скелетних м'язів. Механізм цієї дії дезоксикортикостерону маловивчений [13].

Як відомо, на початку досліджень Т. Рейхштейн припустився помилки, точніше – двох. По-перше, він вирішив, що надниркові залози секретують лише один гормон; а по-друге, подумав, що цей гормон – нестероїдний. Втім, досить швидко група Т. Рейхштейна зрозуміла свою помилку і зробила відповідні висновки. Вже у 1935 р. вони виділили альдостерон (основний мінералокортикостероїдний гормон кори надниркових залоз людини), хімічна формула якого залишалася загадкою до 1952 р. А потім почали «підбирати» речовини за Едуардом Кендаллом.

Незалежно від Кендалла Т. Рейхштейн виділив кортизон і встановив його хімічну будову (1936–1940 рр.) (рис. 3). Кортизон виявився біологічно неактивною сполукою, яка в печінці перетворюється на гідрокортизон і впливає на вуглеводний, ліпідний та білковий обмін.

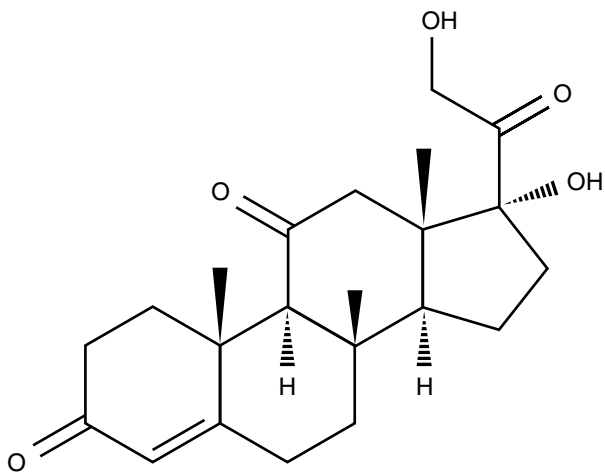


Рис. 3. Хімічна структура кортизона є спільною для всіх холестериноподібних молекул. Вони складаються з 4 сплвлених вуглецевих кілець і, отже, мають дуже жорстку структуру

Своєю чергою, в організмі кортизон синтезується з гідрокортизону. У промисловості кортизон одержують зі стероїдів рослинного і тваринного походження.

Кортизон виявляє мінералокортикостероїдну активність, але слабшу, ніж справжні мінералокортикостероїди. В організмі людини він бере участь у регуляції метаболізму – стимулює синтез вуглеводів із білків, пригнічує роботу лімфоїдних органів, підвищує стійкість організму до стресу. Також він сприяє накопиченню глікогену в печінці, підвищує концентрацію глюкози в крові, посилює виведення азоту із сечею. Кортизон є основним метаболітом кортизолу зі слабкою ГКС-активністю, який також розглядають як «тимчасове» депо для швидкого задоволення потреб організму в кортизолі. Кортизол, своєю чергою, зворотно метаболізується системою 11-гідроксистероїддегідрогеназою (11-HSD), в кортизон, і навпаки [14].

Різниця між кортизолом і кортизоном полягає в функціональних групах, що входять до складу двох молекул (рис. 4). Цікаво, що Рейхштейн міг стати другим в історії дворазовим Нобелівським лауреатом, оскільки в 1933 р. разом із колегами незалежно від сера Уолтера Нормана Хоуорса синтезував у лабораторії аскорбінову кислоту. Проте Нобелівську премію 1937 р. в галузі хімії отримав лише У.Н. Хоуорс, зате процес синтезу, який дає змогу отримати аскорбінову кислоту з D-глюкози комбінованим хімічним та мікробіологічним способом, і досі називається процесом Рейхштейна [15].

За існуючих на той час методів аналізу безпосередньо з'ясувати структуру було неможливо. Тому

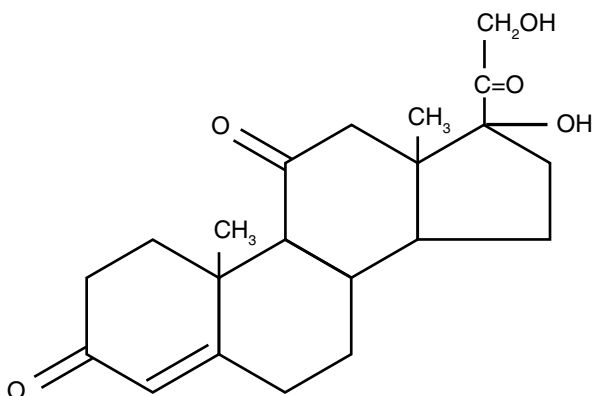


Рис. 4. Хімічна структура кортизолу

Едварду К. Кендаллу та його колегам довелося взяти залози з 1,25 млн голів великої рогатої худоби на бійнях. З екстракту вони виділили, зокрема, вісім стероїдів, які спочатку називали «Сполуки А-Н». Потім Кендалл дав своїй «Сполуці Е» назву кортизон. «Сполука F» пізніше була названа кортизолом. Своєю чергою, Тадеуш Рейхштейн зміг з'ясувати хімічну структуру і конфігурацію хіральної сполуки, яка формально може бути отримана зі стероїдного вуглеводню прегнану, що дає нумерацію атомів вуглецю (рис. 5), який містить три гідроксильні групи і дві кетогрупи, одна з яких α , β -ненасичена (кон'югована), енонова структура [16]. Гідроксильні групи класифікують як первинні, вторинні та третинні, що відображається в їхній реакційній здатності.

Отже, у сухому пилу наукових архівів, літературних та електронних джерелах, доступних кожному, можна простежити «велику ціну досягнень» у галузі відкриття ГКС.

В історії людства було чимало вчених, які зробили істотний внесок у розвиток низки галузей знань, але лише небагатьом із них вдалося глибоко осмислити результати досліджень своєї епохи та об'єднати їх у єдину наукову картину. Творчість таких вчених двовимірна: вони одночасно дослідники природи і мислителі. Їх відкриття мають не лише енциклопедичний, а й світоглядний характер.

Небагато вчених-природознавців удостоїлися настільки великої історичної слави. «Потрібні зовсім виняткові обставини, щоб ім'я вченого потрапило з науки в історію людства» (О. Бальзак). Ми й надалі згадуватимемо першовідкривачів ГКС, імена яких надруковані в золотій книзі медицини поряд з іншими блискучими вченими, які є великими борцями за здоров'я людства.

Так, ще в 1930-х роках американські та європейські дослідники незалежно один від одного вивчали активні речовини, секретовані залозами надниркових залоз. Вміст цих речовин у органах вкрай низький.

У 1950 р. гормон кортизол отримав назву гідрокортизон, його використовують як ліки. Щодо синтетичних преднізону та преднізолону, то вони вперше були виділені та ідентифіковані в 1950 р. американським мікробіологом Артуром Нобайлом разом із групою співробітників. Перший успішний синтез преднізону здійснив також Артур Нобайл у 1955 р. у лабораторії компанії Schering-Plough [17]. За хімічною структурою преднізон є похідним кортизону та не містить фтору.

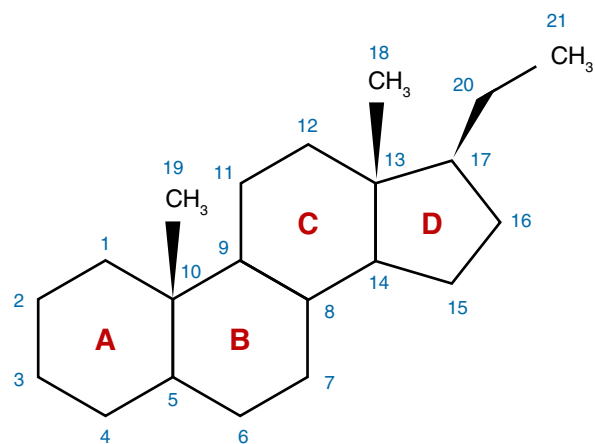


Рис. 5. Прегнан – стероїд C21 з гонановим ядром, попередник прогестерону. Прегнани є похідними стероїдів з вуглецьями, розташованими в положеннях з 1 по 21

У 1952 р. М. Sulzberger і V. Witten вперше повідомили про успішне застосування 2,5% гідрокортизонової мазі для зовнішнього лікування дерматозу [18]. Природний гідрокортизон – історично перший ГКС, застосований у дерматологічній практиці, згодом став стандартом порівняння сили різних ГКС. Однак гідрокортизон недостатньо ефективний, особливо за тяжких дерматозів, внаслідок відносно слабкого зв'язування зі стероїдними рецепторами клітин шкіри та повільного проникнення через епідерміс.

Флудрокортизон було синтезовано у 1955 р. Він являє собою синтетичний гормон кори надниркових залоз, фторований похідний гідрокортизону, виявляє високу мінералокортикоїдну активність. Фармакологічна дія – глюкокортикоїдна, мінералокортикоїдна [19].

Триамцинолон – синтетичний препарат із групи ГКС для парентерального, перорального, інгаляційного та місцевого застосування. За хімічною структурою є фторованим похідним гідрокортизону та додатково містить у положенні 16 стероїдного кільця оксигрупу, що забезпечує вищу протизапальну активність та вдвічі нижчу мінералокортикоїдну активність препарату в порівнянні з преднізолоном. Триамцинолон розроблений компанією Astellas та вперше схвалений FDA у 1957 р. [20].

Синтетичний ГКС із тривалим періодом напіврозпаду дексаметазон уперше синтезований у 1957 р. у компанії Merck Філіпом Шоуолтером Хенчем. Препарат являє собою метильоване похідне фторпреднізолону і є синтетичним аналогом преднізолону, в якому до 9-го атома вуглецю доданий атом фтору, а до 16-го – метильна група [21].

Дослідники виявили потенціал дексаметазону для терапії атрофії надниркових залоз, зниження надмірної ваги, зміни балансу глікогену. Незабаром після створення препарату він був успішно випробуваний під час лікування ревматоїдних захворювань. Препарат був схвалений для медичного застосування в США в 1961 р. Потім був внесений до рекомендацій ВООЗ і у 1960-ті роки став використовуватися у всіх країнах.

Синтетичний ГКС середньої тривалості дії метилпреднізолон (метипред, медрол, солу-медрол) був уперше синтезований та виготовлений компанією Upjohn (нині Pfizer) та схвалений FDA у США 2 жовтня 1957 р. [5]. Строк дії патенту відтоді минув, і тепер доступні дженерики. У 2021 р. у Сполучених Штатах він посів 153-тє місце серед найчастіше призначуваних ліків, що становить понад 4 млн рецептів. З 2017 р. він піднявся в рейтингу на чотири позиції.

У 2017 р. за відкриття так званого клітинного годинника – молекулярних механізмів, що регулюють циркадні ритми, – Нобелівської премії у галузі фізіології та медицини удостоєні генетики Джеффри Холл, Майкл Росбаш та Майкл Янг. Використовуючи як модельний організм плодівих мушок дрозофіл (*Drosophila*

melanogaster), вчені визначили ген, який контролює нормальний щоденний біологічний ритм. Вони показали, що цей ген кодує білок PER, який накопичується у клітині протягом ночі, а потім розщеплюється впродовж дня. Згодом вони ідентифікували додаткові білкові компоненти, що беруть участь у цьому процесі, і показали, що принципи функціонування біологічного годинника однакові в клітинах всіх багатоклітинних організмів, у тому числі людей. Ці механізми відповідають за адаптацію фізіологічних процесів до різних фаз дня, регулюють такі важливі функції, як поведінка, рівні гормонів, сон, температура тіла та обмін речовин [22, 23].

Такою була дійсність. Що можна проти цього запевнити? Із найважливого дослідницького випробування, з яким стикнулися вчені, вони вийшли з честю завдяки титанічній експериментальній роботі, величезній проникливості, широкому історичному світогляду та мужності думки.

Список літератури

1. Ходощ Е.М., Лісовий В.М., Щербань М.Г., Нартов П.В., Безродна А.І., Асоян І.М. Теорія та практика глюкокортикоїдної терапії. Харків: Право, 2023. 148 с.: іл.
2. Енциклопедія Брокгауз / Hrsg.: Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus, Wissen Media Verlag. Речи по погромным делам. Киев, 1908. С. 37–33.
3. Wincewicz A., Sulkowska M., Sulkowski S., Tadeusz Reichstein, co-winner of the Nobel Prize for Physiology or Medicine: On the occasion of the 110th anniversary of his birth in Poland (англ.). *Hormones: international journal of endocrinology and metabolism*. Springer Science+Business Media. 2007;6(4):341–343. ISSN1109-3099; 2520-8721. doi:10.14310/HORM.2002.1111031
4. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология в 2-х т. Том 2. Пер. с англ. М. – СПб.: Бином – Диалект, 1990. 670 с., ил.
5. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949;8:97–104. DOI: 10.1136/ard.8.2.97
6. Скажун М.П., Посохова К.А. Основи фармакології з рецептурою: підруч. для студ. вищих мед. навч. закл. I–5ї рівнів акредитації. МОЗ України. 3-є вид. Тернопіль: ТДМУ, 2019. 608 с. ISBN978-966-673-257-9 (С. 346–351).
7. Мохоут Т.В. Глюкокортикостероиды в общерабочей практике: взвешенный подход и особенности длительного ведения пациентов. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. С. 82–93.
8. Головач І.Ю. Нобелівський лауреат Філіп Шоуолтер Хенч. Початок ери глюкокортикоїдів. Український ревматологічний журнал. 22 листопада 2011. С. 61–63.
9. Hench Ph.S., Kendall E.C., Slocumb C.H. et al. The effect of hormone of the adrenal cortex, cortisone (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis and acute rheumatic fever. *Trans. Assoc. Am. Physicians*. 1949;62:64–80.
10. Hench Ph.S., Kendall E.C., Slocumb C.H. et al. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever, and certain other conditions. *Arch. Intern. Med*. 1950;85:545–666.
11. Ходощ Е.М., Нартов П.В., Яковенко О.К., Асоян І.М., Сирота В.В. Логіка глюкокортикоїдної терапії. Астма та алергія. 2023. №1. С. 63–71.
12. Шевчук В.Г., Мороз В.М., Белан С.М., Гжегоцький М.Р., Йолтухівський М.В. Фізіологія (вид. 2). Підручник для ВМНЗ ІV р.]. Вінниця: Нова Книга. 2015. С. 180–183. ISBN9789663825328.
13. Фармацевтична хімія: [арх. 11 березня 2021]: підручник / ред. П.О. Безуглий. Вінниця: Нова Книга, 2008. 560 с. ISBN978-966-382-113-9.
14. Wayne Craig G. The 50th Anniversary of the Universität Basel, 1460–2010: Paracelsian Beginnings and Chemistry. *Helvetica Chimica Acta* – Wiley. 2010;93(9):1661–1697. ISSN0018-019X; 1522-2675 – doi:10.1002/HLCA.201000137
15. Хефрман Э.М. Биохимия стероидов. М., 1972; Heftmann E. Biochemistry of plant steroids. *Ann. Rev. Plant Physiol*. 1963. Vol. 14; Kruskemper H.L. Anabolic steroids. New York, 1968; *The sex steroids* / Ed. K.W. McKerns. New York, 1971.
16. Wainwright M. The secret of success: Arthur Nobile's discovery of the steroids prednisone and prednisolone in the 1950s revolutionised the treatment of arthritis. *Chemistry in Britain*. 1998;34(1):46. OCLC106716069. (англ.)
17. Sulzberger M.B., Witten V.H. Effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *Invest Dermatol*. 1952;19:101–102.
18. William Andrew Publishing (22 October 2013). *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*, 3rd Edition. Elsevier. pp. 1642–. ISBN978-0-8155-1856-3. Archived from the original on 5 November 2017.
19. Феліп Ф., Бакстер Д., Бродус А.Е., Фромен Л.А. Ендокринологія та метаболізм у 2-х томах. Медицина, 1985.
20. Papich Mark G. Dexamethasone. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*: [англ.]. Fourth Ed. 2016. P. 217–219. doi:10.1016/B978-0-323-24485-5.00195-9.
21. Cha Arlene Eujung. Nobel in physiology, medicine awarded to three Americans for discovery of 'clock genes'. *Washington Post* (2 October 2017).
22. Shimba A., Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:2143. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02143

TADEUSZ REICHSTEIN: FROM POGROMS TO CORTISONE, VITAMIN C AND THE DISCOVERY OF GLUCOCORTICOIDS

E.M. Khodosh^{1,2}, O.K. Yakovenko^{3,4}, V.V. Sirota^{1,2}

¹ Kharkiv National Medical University, ² KNP «MKL No. 13» KhMR, ³ KP «Volyn Regional Clinical Hospital» VOR,

⁴ Volyn National University named after Lesi Ukrainka, Lutsk

Abstract

The article presents modern information about the synthesis of glucocorticoids, their mechanisms of action, features of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Particular attention is paid to the discoverers of glucocorticoids and steroid hormones in general.

Increasing knowledge of the biology of glucocorticoids and glucocorticoid receptors is associated with a better understanding of the molecular mechanisms underlying their clinical applications. A historical analysis of modern ideas about the biology of glucocorticoids is presented, with an emphasis on synthesis, regulation and physiology.

Key words: glucocorticoid, pregnane, cortisone, cortisol, synthesis, experiment.