

УДК 61:9(07):615.252:616.43/45

БАЛЬОН Я.Г.*, САМСОН О.Я.*, СИМУРОВ О.В.*, СИМУРОВА Н.В.***, ТРОНЬКО М.Д.*

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Національний університет харчових технологій, м. Київ

КОРОТКИЙ НАРИС РОЗВИТКУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН, ЗОКРЕМА В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

*Немає ліків проти всіх хвороб,
але є хвороби від усіх ліків.*

Загальна динаміка розвитку лікарських засобів від сивої давнини до наших днів

Працюючи над створенням нових лікарських препаратів, мимоволі замислюєшся, коли виникли перші ліки і як впливав розвиток хімії на їх еволюцію, як сьогодні хімія запобігає захворюванням і забезпечує тривалість активного життя. Адже перші повідомлення про цілющу дію тих чи інших ліків дійшли до нас із далекого минулого. У давньогрецьких міфах говориться про те, що Прометей відкрив людям силу ліків. Він був сином титана й богині правосуддя Феміди. Коли почалася війна богів і титанів, Прометей, за порадою своєї бабусі Геї — богині землі, став на стороні богів, і боги отримали перемогу дякуючи його мудрості. У той час на Олімпі возвеличився Зевс, який доручив Прометею створити людей. Він змісив глину і разом зі своїм братом Епіметеєм взявся до роботи. Усю глину вони витратили на створення тварин, забувши про людину. Тоді Прометею довелося створювати людство, відщипуючи по шматку від різних тварин. Тому люди вийшли з ослиною впертістю, лисячою хитрістю, заячою боязкістю, не виявили належної пошани й поваги до богів і потонули в гріхах. Тоді розгніваний Зевс наслав на рід людський безліч хвороб, від яких люди не знали ліків. Прометей, відчувши свою провину, наперекір Зевсу дав людям вогонь, навчив їх обробляти землю, вирощувати хліб, будувати будинки, читати й писати, а головне, лікувати хвороби.

Отже, хвороби існували в усі епохи. Первісні люди багато хворіли, найчастіше страждали руки й ноги. Археологічні знахідки в печері Ла-Шапель-о-Сен у Франції свідчать про те, що у неандертальців, які жили приблизно 200 тисяч років тому, збереглися сліди артриту (запалення й деформація суглобів), часто ускладненої форми. Яскраво вираженою патологією кісткової тканини відзначалась ліва стегнова кістка пітекантропа, який жив на території сучасного острова Ява близько 700 тисяч років тому. Тяжкі наслідки артриту виявлені на кістках бронтозаврів, які населяли планету ще задовго до появи людиноподібної мавпи — австралопітека.

Палеонтологи відмітили також наявність у первісної людини серцево-судинних захворювань. Атероскле-

ротичні бляшки знайдені в мумії мешканців Північної Америки, похованих на території штату Кентуккі в США. Прадавні люди помирали від пухлин, туберкульозу і навіть страждали від карієсу. За викопними рештками вчені змогли точно визначити тривалість життя у кам'яному віці: вона не перевищувала 30 років.

Боротьба з хворобами ведеться людиною з давніх часів. Прогрес у пошуку лікарських речовин протягом багатьох століть був дуже повільним, оскільки міг пришвидшитися лише разом із розвитком природничих наук, у тому числі й хімії. Є приклади традиційних лікарських засобів природного, переважно рослинного походження — екстракти трав, кори й листя дерев, плодів, цілющі корені, які були відомі за багато тисячоліть до того, як увійшли в сучасну медицину. Трава ма-хуан описана в травнику імператора Шень-Нуна (близько 3000 років до н.е.), проте минуло майже 5000 років, перш ніж діюча речовина цієї рослини — ефедрин — була екстрагована в 1887 році в Нагаї. Упродовж тисячоліть в Індії й Китаї з успіхом застосовували народні лікарські засоби, отримані з природних джерел. Існують стародавні тексти, у яких нарахувують близько 3000 лікарських рослин, що застосовувались ще з 2800 років до н.е. У сучасній Індії нарахувують 7500 лікарських рослин, які застосовують у народній медицині. Чимало лікарських засобів люди отримували також із тварин і мінералів. Здавна була відома цілюща дія таких мінералів, як каломель, самородна сірка, гірка та глауберова солі (кристалогідрати сульфатів натрію й магнію).

Давній лікар Гіппократ (460–377 рр. до н.е.) систематизував описи хвороб і в своїх численних працях детально виклав методи лікування і способи приготування багатьох ліків. Але основоположником науки про лікарські препарати з рослинної і тваринної сировини вважається давньоримський лікар Гален (129–201 рр.), який сам займався приготуванням ліків і залишив прекрасні рецепти виділення діючих речовин із коріння, листя, квітів, кори багатьох рослин, а також із тваринних джерел — звідси і пішла назва «галенові препарати».

У старовину в Росії склалися «вертогради» — рукописні травники з описом способів приготування ліків із рослин. На території сучасної України теж за давніх-давен готували ліки із рослин, бджолиного прополісу, отрут змій і скорпіонів, мишачого посліду і т.п.

У період панування алхімії (IV–XVI ст.) виникають зародки хімії лікарських речовин, оскільки в процесі удосконалення методів обробки (перегонки, возгонки, фільтрування, осадження, кристалізації тощо) алхімікам вдалося виділити достатньо чисті хімічні сполуки. Так, в 900-ті роки арабськими алхіміками було отримано чистий етиловий спирт, а пізніше деякі органічні кислоти і сечовину.

У цей період творили ряд знаних авторитетів медицини, і в першу чергу слід назвати Ібн Сіну (латинізоване прізвище Авіценна) — видатного таджицького лікаря (980–1037 рр.). Його праця «Канони лікарської науки» була головним джерелом медичних знань протягом багатьох століть. У ній описано понад 900 лікарських засобів і способи їх застосування. Він уперше ввів у медичну практику препарати золота й срібла. Книга перекладена російською мовою.

Біля джерел сучасних уявлень про життєдіяльність нашого організму стоїть вчення видатного швейцарського вченого, хіміка і лікаря Теофраста Парацельса (1493–1541 рр.). Суть його вчення полягає в тому, що життєдіяльність організму є не виявом надприродних сил, а ланцюгом хімічних процесів, аналогічних тим, що відбуваються в колбі. Отже, хвороба — не кара, послана Богом, а порушення хімізму внутрішніх процесів, тому й лікувати її належить хімічним шляхом. Він уперше проголошує союз медицини з хімією, створює нову галузь хімії — ятрохімію («ятрос» — по-грецьки «лікар»). «Призначення хімії не у виготовленні золота, а у добуванні і виготовленні ліків» — цим самим Парацельс заклав основи сучасної фармацевтичної хімії. Цей дослідник першим сформував поняття дози: «Усе є отрутою й ніщо не позбавлене отруйності». З цим згодна і сучасна медицина. Особливу увагу він звернув на метали та їх сполуки, ним були вперше застосовані в медичній практиці препарати міді, свинцю, мист'яку, ртуті, цинку та інші. Прогресивні ідеї Парацельса не могли не йти в розріз із панівними поглядами того часу, особливо ними була незадоволена церква. Останні роки свого життя Парацельс переховувався в Альпах і лише незадовго до смерті переїхав у Зальцбург. Усе його майно помішалось в двох мішках, яке після його смерті роздали бідним.

Справа Парацельса не загинула, її продовжив один із його послідовників — Ян Баптист ван Гельмонт (1577–1644 рр.). Він уперше встановив, що травлення регулюється кислотою, яка міститься в шлунковому соку. Це відкриття дало можливість запропонувати метод боротьби з порушенням кислотності — застосування лужних (при підвищеній) та кислотних (при зниженій) препаратів.

Арабським ученим належить заслуга у створенні першої раціональної фармації — списку ліків та правил їхнього приготування. Батьківщиною аптечної справи вважається Багдад. Перший заклад, що здійснював виготовлення і відпуск ліків, було відкрито в 754 році при Багдадській центральній лікарні. Пізніше почали діяти аптеки в іспанських містах Толедо й Кордова, до XI століття такі заклади поширилися майже по всій Європі. Так, у Німеччині про аптеки згадується в XIII столітті.

Цікаво, що свою назву аптека бере з глибин віків — із Давньої Греції, з часів поклоніння богу Асклепію, у чийх святилищах відбувалося лікування хворих, а при кожному храмі була комора для зберігання ліків — *apothēke*.

Середньовічні фармацевтичні крамниці розміщувались в одному приміщенні, де аптекар готував немудрі спеції, приймав відвідувачів і навіть вирощував деякі лікарські рослини.

В Україні лікарська справа була розвинена за давніх-давен. Ще за скіфських часів, як згадує Геродот (V ст. до н.е.), використовувалися ліки з часнику, подорожника, кореня алтею та ін. За відомостями Гіппократа, скіфи вміли готувати настої, відвари, мазі, порошки і широко використовували борсуковий жир, а рани зашивали кінським волоссям тощо.

У вітчизняних джерелах перші згадки про лікарські речовини містяться в «Ізборнику Святослава». Цей збірник був складений грецькою мовою, потім був перекладений на болгарську. А в 1076 р. його переклали на давньоруську мову для сина Ярослава Мудрого — Святослава.

Іншим джерелом був рукопис «Мазі», який написала онука Володимира Мономаха Євпраксія (XII ст.). Цей унікальний твір вважався загубленим, доки не був знайдений в Італії.

Багато рекомендацій щодо лікування травами було складено монахами-цілителями Києво-Печерського монастиря. Усе почалося із засновника цього монастиря преподобного Антонія (1051 р.), який приніс у Київ медичні знання, ліки з гори Афон (Греція) і надавав медичну допомогу людям. Продовжувачем справи Антонія став чернець Києво-Печерського монастиря Агапіт Печерський (1095 р.), який згадується в літописі «Лічці», він здійснював власноруч приготуваннями ліками. Відомо, що він урятував життя тяжкохворому Володимирі Мономаху. Життя і діяльність цього ченця описані в «Кисво-Печерському патерику» (1168 р.).

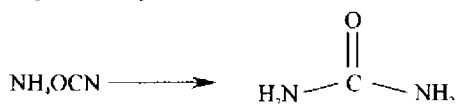
Вважається, що і в інших регіонах України розвивалася лікарська справа, виготовлялися різні ліки. Так, початок львівської фармації припав на другу половину XIII ст. Тоді дружина князя Льва Даниловича Констанція заснувала при Домініканському монастирі в першу в місті аптеку. У 1445 р., як засвідчують міські акти, у Львові вже тримав аптеку мішанин Василь Русин. До наших днів зберігся будинок, у якому в XIII ст. була розташована аптека, а тепер там перебуває перша в Україні аптека-музей. У ній зберігаються речові пам'ятки і документи з історії фармації та медицини. Більш детально про розвиток аптечної справи у середньовічній і сучасній Україні можна прочитати в «Фармацевтичному журналі» [17].

У Росії в середині XVI століття згідно з царським списком запрошувались аптекарі-хіміки з Європи. У 1567 році в Москву були запрошені англійці лікар Рейнольд і аптекар Томас Ковер, які вважаються першими професійними медиками на Русі. Багато для розвитку лікарської справи в Росії зробив Іван Грозний, у його бібліотечі нараховувалось чимало книг з описами лікарських рослин. Він запросив із Англії аптекаря Джеймса Френча, який у 1581 році на території Кремля відкрив першу російську аптеку, яка обслуговувала головним чином царську сім'ю. У цей же період із Англії був запрошений лікар С. Бомелія, який за наказом Івана Грозного виготовляв отрути з метою позбавлення від небажаних осіб. Відомо, що ряд князів і бояр, а також сім жінок царя були отруєні. За царя Федора Івановича в 1588 році був виданий перший офіційний «Травник». У 1672 р. в Москві була відкрита аптека для всіх бажаючих отримати

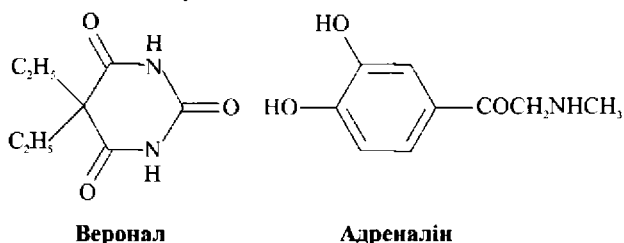
ліки. Ціни були дуже високі, тому більшість населення купувало ліки на ринках, що досить часто призводило до отруєнь. Тому в 1654 році був виданий Аптекарський указ, згідно з яким у Росії почала діяти перша Лікарська школа, і в ньому містилися чіткі рекомендації з лікування лікарськими рослинами. У період царювання Петра I Аптекарський указ було перейменовано в Медичну колегію, а згодом у Медичну канцелярію. Згідно з указом Петра I від 22 листопада 1701 року в Москві було дозволено відкрити 8 приватних аптек.

У XIX столітті почали не тільки виготовляти настоянки з рослин, але й виділяти з них лікарську субстанцію. Так, у 1816 р. Зетюрнер виділив із опію (молочний сік із недозрілих головок маку) діючу речовину, названу морфіном на честь бога сновидінь Морфея. Спочатку його використовували не як снодійне, а як беззаспокійливе. Через декілька років із опію були виділені ще дві сполуки: папаверин, який широко застосовується при спазмах судин серця і мускулатури внутрішніх органів, і кодеїн — засіб від кашлю. Потім було встановлено, що чай, кава, какао і горіхи кола містять один і той же алкалоїд — кофеїн. Із чаю виділений був теобромін, із красавки — атропін, із листя коки — кокаїн, із калаборських бобів — фізостигмін, із бльовальних горішків — стрихнін. Аналогія проглядається в створенні антималярійних засобів, більшість із яких були відомі за давніх-давен. Наприклад, кору хінного дерева, про яку знали туземці Перу, використовували впродовж багатьох століть, аж до того часу, поки діючу речовину — хінін — не було виділено в 1820 р. Пеллетье й Кавенту.

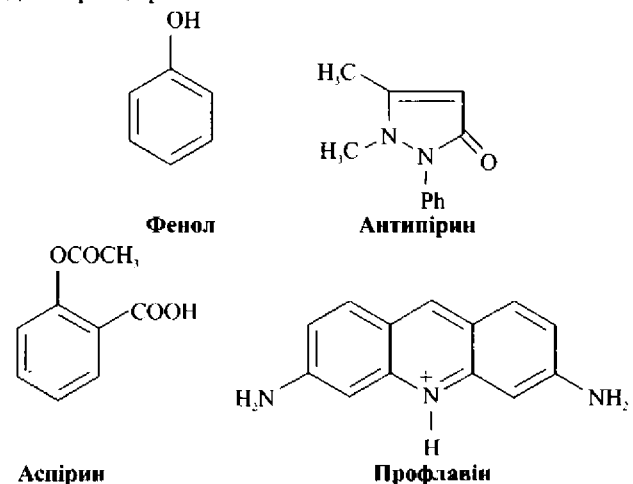
Синтетичні сполуки (добуваються з будь-якої хімічної сировини, незалежно від її походження, за допомогою методів синтетичної хімії) з явно вираженими фармакологічними властивостями почали виникати в XIX столітті — паралельно із зародженням сучасної органічної хімії. Як відомо, перша органічна речовина була синтезована при піролізі ціанату амонію в 1828 р. Веллером, який добув синтетичну сечовину:



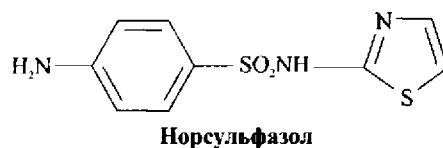
Мабуть, з цього все й розпочалося. Так, з 1846 р. почали застосовувати як анестетик діетиловий ефір, а з 1867 р. — фенол (карболова кислота) як антисептик. Дуже важливим періодом у розвитку цього напрямку стали роки з 1880 по 1910, протягом яких були рекомендовані для використання в медичній практиці антипірин (Кнорр, 1833 р.), аспірин (Дрезер, 1899 р.). У 1888 р. було відкрито снодійний засіб сульфонал, а в 1904 р. Мерінг і Фішер відкрили діетилбарбітурову кислоту (веронал), у цьому ж році Штольц синтезував адреналін — перший синтетичний гормон.



На початку XX століття було відкрито антибактеріальну активність ряду синтетичних катіонних барвників. Наприклад, аміноакридинова сіль профлавін з успіхом застосовувалася в період Першої світової війни для дезинфекції ран.

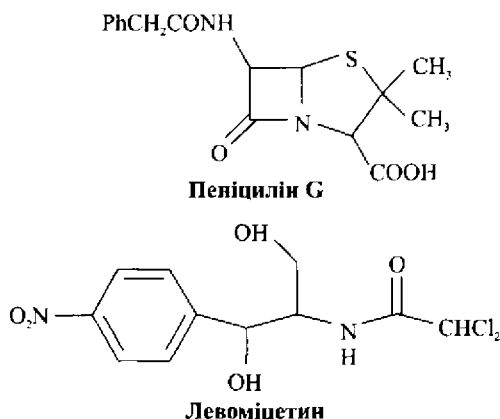


Відкриття в 1932 р. антимікробних властивостей у синтетичного барвника 2,4-діаміно-4'-сульфамідазобензолу (червоний стрептоцид) уперше викликало загальний інтерес дослідників до створення в лабораторіях синтетичних біологічно активних речовин. І вже наприкінці 30-х років XX ст. були синтезовані сульфамідні препарати (білий стрептоцид і низка інших) з антимікробною дією, що поклало початок фармацевтичному промисловому виробництву.



У 1929 р. шотландський бактеріолог О. Флемінг уперше в чистому вигляді отримав пеніцилін. Він же провів перші успішні досліді з лікування інфікованих ран примочками з фільтрату живильного середовища, на які накладалася пліснява. Тільки в 1940 р. Флорі і

Чейн та їх асистенти змогли виділити значну кількість першого антибіотика й назвали його пеніциліном G. У СРСР його промисловий випуск почався в 1949 р. У 1944 р. американський вчений З. Ваксман (уродженець м. Одеси, Україна) отримав із культури актиноміцету *Streptomyces griseus* антибіотик стрептоміцин, а в 1947 р. із цієї культури був одержаний антибіотик левоміцетин.



Післявоєнні роки характеризуються бурним розвитком органічної й фармацевтичної хімії: були отримані стероїдні гормони, синтетичні антибіотики, засоби для лікування нервової й серцево-судинної систем. За період з 1950 по 1960 рр. було отримано близько 500 препаратів. У наступні 20 років арсенал лікарських засобів поповнився на 750 найменувань, а з 1980 по 1991 рр. у клінічну практику було впроваджено майже 500 лікарських засобів.

Історія розвитку лікарських засобів групи алкалоїдів у даній роботі не розглядається, оскільки вона детально викладена в монографії В.В. Корпачева «Популярно о фармакологии» (К.: Наукова думка, 1989).

Сьогодні в Україні відомі школи хіміків, які працюють у царині синтезу лікарських речовин. У Києві — Інститут органічної хімії НАН України (впровадження: антраль, амізон, мебіфон), Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Національний університет імені Т. Шевченка (кафедра органічної хімії), ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (хлодитан, ізодибут, флутофарм, тироксин), в Одесі — Фізико-хімічний інститут ім. О. Богатського (феназепам, аміксин). У Львові відкриті спеціалізовані кафедри в університеті «Львівська політехніка» та в медичному університеті. Важливі хіміко-фармацевтичні центри зосереджені в Харкові — це ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», Національний фармацевтичний університет, Державний науковий центр лікарських засобів. У Донецьку в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвинова створені нові фармацевтичні засоби: нейропротектор карбацетам і нейролептик пірикапірон та ряд протигрибкових препаратів. Розвивається в Україні й фармацевтична промисловість. У Києві зосереджені АТ «Дарниця», ВАТ «Фармак», Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, які виробляють понад 300 найменувань ліків. У Львові діє фірма «Львівтехнофарм», в Одесі — «Біостимулятор», у Лу-

ганську — Луганський ХФЗ, фірми «Стома» і «Монфарм», у Харкові діє ряд підприємств: «Біолік», «Здоров'я», ХФЗ, «Червона зірка» та ін. У Горлівці Донецької області випускаються аспірин та парацетамол. На сьогодні обсяг продукції вітчизняних підприємств на українському фармацевтичному ринку становить понад 50 %.

За статистичними даними, для виявлення хімічної сполуки, що згодом стане основою лікарського препарату, потрібно випробувати близько 10 000 речовин. Для інтенсифікації цього процесу в наш час почали використовувати комбінаторну хімію, принципи якої дозволяють за відносно короткий час синтезувати велику кількість похідних базової структури (створити так звані бібліотеки речовин) і випробувати їх у направлених біотестах. З великою приємністю відзначаємо, що в Україні в Києві працює науково-виробнича компанія «Снамін» (директор — д.х.н., професор А.О. Толмачев), яка, безперечно, є однією з найбільших у країні організацій у цій галузі. Тільки тут за рік синтезують близько 250 000 нових сполук. А загалом по Україні ця величина становить не менше 300 000 сполук. Але, на жаль, тільки незначна частка, не більше 1 % нових препаратів, випробовується в Україні. Є надія, що в 2012 р. ситуація докорінно зміниться, якщо при вищезгаданому «Снаміні» буде організовано центр з апробації нових сполук.

Динаміка розвитку лікарських препаратів в ендокринології

Одним із найбільш поширених захворювань підшлункової залози є цукровий діабет (ЦД) — порушення вуглеводного обміну з підвищеним рівнем глюкози в крові, зумовлене абсолютною (1-й тип) або відносною (2-й тип) недостатністю інсуліну. Кінець XIX — початок XX століття ознаменувались значним успіхом у пізнанні природи цієї хвороби. Ще наприкінці XVIII та початку XIX століття появились наукові роботи, які свідчили про те, що ЦД пов'язаний із порушенням роботи підшлункової залози. Тому перші досліди були спрямовані на отримання інсуліну з екстрактів підшлункової залози (М. Морінг, О. Мінковський, Д. Дорингс та ін.). Проте всі екстракти, як правило, проявляли незначну гіпоглікемізуючу активність. Тільки наприкінці 1921 р. інсулін був відкритий канадським хірургом Ф. Бантінгом і його асистентом студентом-медиком У. Бестом у лабораторії фізіології професора Д. Маклеода в університеті Торонто (Канада). Першодікривачі використали методику перев'язки вивідної протоки підшлункової залози, яку вперше розробив російський патологоанатом Л.В. Соболев, з подальшою екстракцією ефіром і кислотою. Перша ін'єкція отриманого таким чином інсуліну проявила значну цукрознижуючу дію препарату. А в 1923 р. Ф. Бантінгу і Д. Маклеоду була присуджена Нобелівська премія за розробку та впровадження в практику інсуліну. У цьому ж році в Харківському органотерапевтичному інституті вперше в СРСР було отримано вітчизняний інсулін у лабораторії професора П.Л. Ейнгорна. Клінічна апробація препарату відбулася під керівництвом професора В.М. Когана-Ясного. В інституті був налагоджений випуск інсуліну, який забезпечував потреби всієї країни і навіть експортувався за кордон.

У 1926 р. Дж. Абелем був отриманий інсулін у кристалічному вигляді, що дало можливість покращити чистоту препарату й урізноманітнити форми його застосування. А в 1950 р був розроблений хроматографічний метод очищення інсуліну, який надалі трансформувався в гель-фільтраційну хроматографію, за допомогою якої вдалося отримувати монопікові інсуліни. Паралельно з цими дослідженнями проводилась робота зі створення інсуліну подовженої дії. У 1936 р. в Данії Г. Хагедорн у співпраці зі співробітниками фірми «Нордіск» отримав інсулін подовженої дії, використовуючи білок протамін. У цей же час канадські вчені Д. Скотт і А. Фішер, додаючи до інсуліну протамін і цинк, отримали протамін-цинк-інсулін більш подовженої дії. У 1946 р. групою вчених під керівництвом уже відомого Г. Хагедорна був створений інсулін NPH — нейтральний протамін Хагедорна, або ізофан-інсулін, у якому інсулін і протамін знаходяться в одній кристалічній формі, що дало можливість використовувати в одній ін'єкції інсулін короткої та подовженої дії. Сьогодні зарубіжні фірми надають перевагу монопротамінам (сальмінам) лососевих риб із високим вмістом аргініну. У 1951–1952 рр. співробітниками компанії «Ново Нордіск» було встановлено, що дія інсуліну може бути подовжена й без протаміну, шляхом змішування кристалів інсуліну з цинком. Так був створений інсулін ленте. Усі вищеперераховані інсуліни мали низький рН (кислі), що вберігало інсулін від дії панкреатичних ферментів. Тільки в 1961 р. був створений перший нейтральний розчинний інсулін актрапід, який мав кращу хімічну стабільність, міг змішуватися з нейтральними інсулінами подовженої дії, був менш болючим при введенні.

Важким етапом у подальшому синтезі людського інсуліну були дослідження його будови. У 1953 р. англійським хіміком, двічі лауреатом Нобелівської премії Ф. Сенджером було доведено, що молекула інсуліну складається із двох ланцюгів — А і В. Ланцюг А містить 21 амінокислоту, а ланцюг В — 30 амінокислот, що зв'язані між собою дисульфідним містком, при руйнуванні якого зникає біологічна дія інсуліну.

Просторова будова інсуліну з точністю до 2,8 ангстрема була визначена англійським спектроскопістом Д. Ходжкін, що дало можливість виділити просторові ділянки молекули інсуліну, які визначають його біологічну дію. Ці роботи стали поштовхом для розробки методів синтезу інсуліну. Найбільших успіхів досягла група американських учених під керівництвом П. Катсонюїса в 1967 р., яка ресинтезувала інсулін з високим виходом і високою специфічною активністю. 1972 р. в СРСР під керівництвом Н.А. Юдаєва і Ю.П. Швачкіна в лабораторних умовах був одержаний інсулін людини. У 1978 і 1981 рр. майже одночасно були розроблені два методи отримання людського інсуліну — біосинтетичний і напівсинтетичний.

У 1981 р. компанія «Ново Нордіск» уперше в світі почала випускати людський напівсинтетичний інсулін шляхом модифікації свинячого інсуліну — заміною аланіну в 30-м положенні В-ланцюга на треонін. У результаті такої ферментно-хімічної трансформації отримано інсулін, ідентичний людському. Недоліком такого методу є постійна залежність від свинячого інсуліну.

Альтернативою даного методу став біосинтетичний спосіб із використанням рекомбінантної ДНК. У 1982 р. фірмою «Елай Ліллі» почалося виробництво людського хумулін-інсуліну шляхом проникнення гена, що відповідає за синтез інсуліну людини, у ДНК бактерії кишковій палички (*Escherichia coli*). Бактерії синтезують проінсулін, що містить 86 амінокислотних залишків, із яких 35 припадає на С-пептид. Останній відщеплюється при дії відповідних ферментів з отриманням інсуліну. У 1985 р. компанія «Ново Нордіск» упровадила в практику людський інсулін, при виробництві якого замість бактерій були використані дріжджові клітини *Saccharomyces cerevisiae* як виробники інсуліну. Слід зазначити, що біосинтетичний генно-інженерний метод сьогодні є основним у виробництві інсуліну.

Цікава історія створення виробництва інсуліну в Україні. Для того щоб значно скоротити витрати на купівлю інсуліну, необхідно було купити технологію очистки тваринного й людського інсуліну у відомих фірм-виробників. Слід було зробити вибір, яка ж компанія буде створювати виробництво, провадити монтаж обладнання, дасть ліцензію на виготовлення субстанції й готової лікарської форми інсуліну. Все почалося з домовленості між канцлером Німеччини Г. Кодем і президентом України Л. Кравчуком про виділення кредиту, частина якого й пішла на створення такого виробництва. Після довгих переговорів між німецькими компаніями «Глат», «Хехст», «Лінде» та ін. компанія «Хехст» дала згоду передати ліцензію на виробництво інсуліну в Україні, причому зробити це поетапно: спочатку налагодити розлив і розфасовку високоочищених свинячих і людських інсулінів, виготовлених з німецької субстанції згідно з міжнародними вимогами GMP. Слід зазначити, що в Україні такого виробництва не було, отже, його необхідно було створювати. На цьому етапі в Україні могли б створюватись кислі та нейтральні інсуліни. А далі організувати виробництво лікарських форм напівсинтетичного людського інсуліну, який виробляла фірма «Хехст», а також очистку інсуліну-сирцю, який виготовлявся на львівському заводі «Прикарпаття». Це дало б змогу Україні налагодити повний цикл виробництва інсулінів. А найголовнішим етапом була б очистка сирцю людського інсуліну, який вироблявся біосинтетичним шляхом. Незважаючи на великі труднощі в процесі пуску заводу з виробництва інсуліну, він усе-таки був запущений в 1999 р. Більшості ендокринологів України відомо це унікальне виробництво, воно вражає своїм обладнанням і стерильністю умов. Сьогодні на підприємстві виробляються інсуліни з короткою тривалістю дії (інсулін людський: рекомбінований — хумодар Р 100Р, напівсинтетичний — хумодар Р 100, інсулін свинячий монокомпонентний — монодар), інсуліни середньої тривалості дії (інсулін людський рекомбінований — ізофан-інсулін — хумодар Б 100Р, напівсинтетичний — хумодар Б 100, інсулін свинячий монокомпонентний — ізофан-інсулін — монодар Б), а також комбінації інсулінів середньої і короткої тривалості дії (хумодар К25 100Р, хумодар К25 100). Це дало змогу не тільки забезпечити інсуліном хворих на діабет в Україні, але й експортувати його за кордон.

У 1999 р. ВАТ «Фармак» (Київ) підписав угоду з американською компанією «Елай Ліллі» зі створення в Україні людських генно-інженерних інсулінів із субстанції та за технологією цієї фірми. На сьогодні ВАТ «Фармак» у співробітництві з компанією випускає фармасулін ННР. Н, Н 30/70 у флаконах власного виробництва, фармасулін у картриджах та хумалог — препарат «Елай Ліллі».

Для лікування ЦД, окрім інсуліну, широко застосовують інші цукрознижуючі засоби — препарати групи сульфонілсечовини, групи бігуанідів та препарати, які погіршують всмоктування вуглеводів.

Цукрознижуючий ефект сульфонілсечовин був помічений випадково. Один із таких препаратів весною 1942 р. застосовувався при лікуванні черевного тифу. Деякі хворі помирали, хоча мали б видужувати. Після детального аналізу був зроблений висновок, що причиною смерті була гіпоглікемія. А влітку 1942 р. гіпоглікемічна дія препарату була підтверджена в експерименті О. Лобартьєром, ще чотири роки він вивчав механізм виникнення гіпоглікемії. У 1946 р. він передбачив майбутнє сульфонілсечовин: «Такі гіпоглікемічні препарати могли б бути корисні в лікуванні деяких форм функціонального діабету, який характеризується загальмованістю інсуліносекреторних механізмів». Минуло ще 9 років, після чого почалася ера клінічного застосування сульфонілсечовин як цукрознижуючих засобів. Спочатку виникли препарати сульфонілсечовини першої генерації (толбутамід, карбутамід, толазамід, хлорпропамід), через 25 років — другої генерації (гліквідон, гліклизид, глібенкламід, глімепірид та ін.). Сьогодні число хворих на ЦД, які використовують препарати сульфонілсечовини, досягає 50–60 %, особливо на ранніх стадіях захворювання.

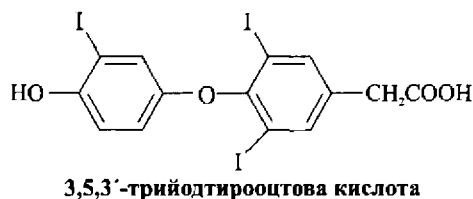
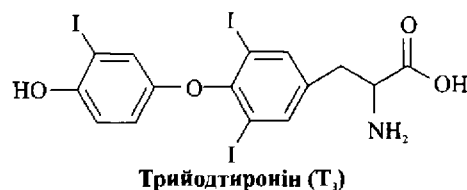
Бігуаніди були першими пероральними цукрознижуючими препаратами, і їх історія застосування розпочалася в 1926 р. з клінічної апробації першого представника цього ряду — синталіну. Однак висока токсичність перших представників групи бігуанідів призвела до припинення їх виробництва наприкінці 20-х років. З кінця 50-х років, услід за препаратами сульфонілсечовини, поновлюється увага до бігуанідів, рейтинг яких в останні роки став зростати. Сьогодні бігуаніди подані двома хімічними групами — диметилбігуаніди (метформін) і бутилбігуаніди (буформін). Найбільше застосування отримав метформін, його використовують понад 50 % хворих на ЦД. Його можна застосовувати в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини й інсуліном.

В Україні в 60-ті роки ХХ століття синтез сульфонілсечовин (бутамід, цикламід, хлорцикламід, хлорпропамід) було здійснено в Українському інституті експериментальної ендокринології (м. Харків). Препарати випускались дослідним заводом інституту, а випуск сульфонілсечовини другого покоління — глібенкламід було здійснено в 1982 р.

Вивчаючи механізм ураження судин при ЦД, вчені помітили, що в процесі розвитку цього захворювання підвищується активність ферменту альдозоредуктази, що обумовлює накопичення сорбітолу в судинах, кристалику нирках та інших органах, а це призводить до виникнення катаракти, діабетичних мікроангіопатій тощо.

Пошук сполук, які б мали властивість знижувати активність даного ферменту, почалися в Київському НДІ ендокринології та обміну речовин на початку 70-х років ХХ ст. І уже в 1974 р. був знайдений (академік А.С. Єфімов, І.М. Мельник) такий препарат (фармакологічна назва ізолибут), що сьогодні випускається ВАТ «Фармак» і є оригінальним вітчизняним засобом для патогенетичної профілактики і терапії ускладнень при ЦД.

За поширеністю серед ендокринних захворювань патологія щитоподібної залози (ЩЗ) посідає провідне місце, особливо ендемічний зоб. Сьогодні відомо, що ЩЗ продукує суміш L-трийодтироніну, L-тироксину, причому в середньому 70 мкг L-тироксину і 25 мкг L-трийодтироніну. Окрім цих тиреоїдних гормонів були виділені й інші йодовмісні сполуки, які не є гормонами, і їх біологічна роль до цього часу до кінця не встановлена. Про існування природних йодовмісних сполук, що виробляються ЩЗ, було відомо понад 100 років тому. Бауман у 1896 р. і Глей та Бурсе в 1900 р. шляхом кислотного та лужного гідролізу тканини ЩЗ отримали речовину йодтиронін з умістом йоду до 75 %. У 1914 р. Кендалю вдалося виділити із лужного гідролізату тканини ЩЗ індивідуальну речовину, яку він назвав тироксином (T_4), але приписав їй неправильну структуру йодпохідного індолу. Пізніше, в 1926–1927 рр., хімічну будову тироксину встановили Харингтон і Баргер. Ще один гормон, названий трийодтироніном (T_3), був виділений двома групами дослідників із крові людини й ЩЗ бичка в 1951–1953 рр., вони не тільки встановили його будову, але й здійснили його синтез. Із інших йодовмісних сполук, виділених з ЩЗ, заслуговує на увагу трийодтироїтова кислота, яка була синтезована в 1953 р. Пітт-Ріверсом.



Вона є фізіологічним метаболітом T_3 і складовим компонентом тканин і крові людини. Цей метаболіт зберіг від свого попередника головний ефект: гальмування секреції тиреотропного гормону (ТТГ) і периферичну ліполітичну дію. Його вплив на серцевий ритм і основний обмін є мінімальним. Гальмування секреції ТТГ відбувається в перші години після прийому препарату, відсутній ризик акумуляції його організмом, оскільки він дуже швидко

розпадається. Трийодтирооштова кислота справляє негативний вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, що може бути використане при лікуванні раку ЩЗ. Як супресант ТТГ її можна призначати у вигляді монотерапії або як доповнення до лікування гормонами ЩЗ при таких патологічних станах: для лікування та профілактики різних типів аутиреїдного зоба, хронічного або підгострого лімфоцитарного тиреоїдиту Хашимото, тиреотропінзалежної карциноми ЩЗ (у поєднанні з хірургічним втручанням та радіоїодтерапією), після часткової або повної тиреоїдектомії, при синдромі периферичної резистентності до тиреоїдних гормонів.

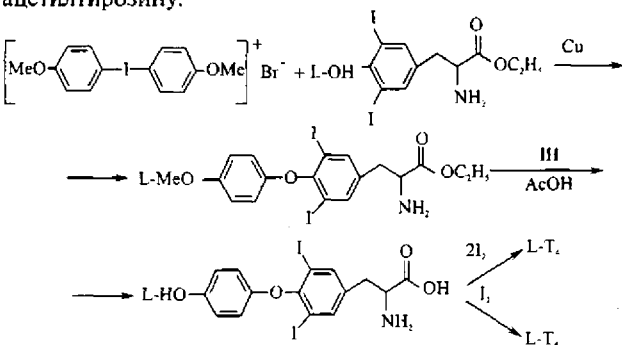
Нестача або надлишкова секреція T_3 і T_4 призводить до низки тяжких захворювань. Сьогодні в Україні налічується понад 50 тисяч хворих на гіпотиреоз, кількість яких щороку збільшується приблизно на тисячу. Слід зазначити, що за майже 26-річний період після катастрофи на Чорнобильській АЕС унаслідок впливу радіоактивного йоду значно зросла кількість захворювань ЩЗ, особливо раку ЩЗ, які потребують оперативного втручання й застосування після цього замісної терапії препаратами гормонів T_3 і T_4 . Крім того, тиреоїдні гормони застосовують для лікування хвороби Грейвса, хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту та інших захворювань. Використовують як суміші T_3 і T_4 , так і їх натрієві солі або гідрохлориди, причому, як правило, у вигляді L-форми.

Перший синтез тироксину у вигляді рацемату був здійснений у 1927 р. Харингтоном і Бергером. L- T_4 за біологічною активністю виявився ідентичним природному гормону, тим самим було підтверджено його будову.

У 1949 р. Хемсом і співробітниками був описаний стереоспецифічний спосіб отримання L- T_4 , де вихідною речовиною була амінокислота L-тирозин. Незважаючи на незначний вихід (до 26 %) гормону та ряд інших недоліків, метод набув промислового значення і на його основі було організовано виробництво L- T_4 у Німеччині, США, Японії та інших країнах.

За схемою Хемса в СРСР у 70-х роках ХХ ст. в Хімікофармацевтичному інституті (м. Москва) була здійснена спроба створити виробництво L-тироксину. Але після вибуху балону з воднем, який застосовувався на одій із стадій процесу, довелося відмовитися від ресинтезу L- T_4 .

У Київському НДІ ендокринології та обміну речовин МОЗ України в 1988 р. Я.Г. Бальоном було запропоновано більш простий метод отримання T_3 і T_4 , в якому вихідними речовинами були доступні 4,4'-диметоксидифенілйодоній бромід та етиловий естер 3,5-дйод-N-ацетилтирозину:



За цією схемою на ВАТ «Фармак» (м. Київ) у 1999 р. було організовано випуск препаратів цих тиреоїдних гормонів.

При гіперфункції ЩЗ виникає низка тяжких патологічних станів, лікування яких направлене на пригнічення секреторної активності залози. Ефективними антитиреоїдними засобами є похідні меркаптоїмідазолу (мерказоліл, тіамазол, метимазол та ін.) та похідні тіоурацилу (пропілтіоурацил).

Мерказоліл (1-метил-2-меркаптоїмідазол) вперше був отриманий Воль і Марквальдом ще в 1889 р., а його антитиреоїдна дія була відкрита в 1945 р.

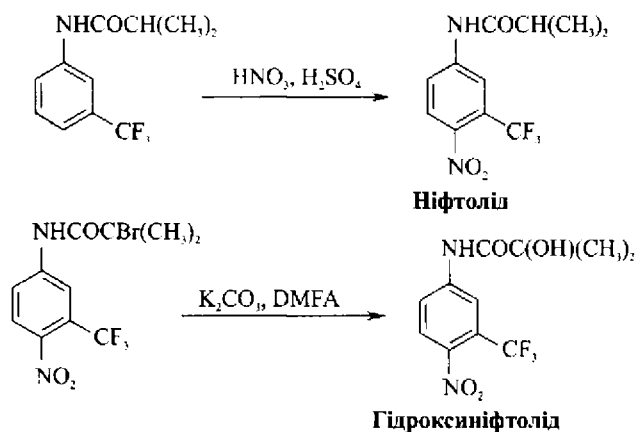
Пізніше, в 60-х роках ХХ ст., почали застосовувати з цією метою метилтіоурацил (4-оксо-2-меркапто-6-метилпіримідин), сьогодні набув широкого застосування менш токсичний пропілтіоурацил. В Україні в 60-х роках ХХ ст. у Харкові випускався тіамазол, та сьогодні, на жаль, виробництво антитиреоїдних препаратів в Україні відсутнє, хоча технологія їх випуску нескладна.

У наш час найбільш поширеними захворюваннями надниркових залоз є хвороба Іценка — Кушинга та злоякісні пухлини кори надниркових залоз (КНЗ). Тяжкість стану хворого пов'язана як із загальною онкологічною симптоматикою, так і з гормональною гіперфункцією, яка може бути самостійною причиною смерті. Тому актуальною залишається проблема лікування зазначених патологій як із метою усунення гіперфункції гормонів, так і для позбавлення хворого від пухлини та її метастазів. Доведено клінічну ефективність застосування інгібіторів КНЗ, які чинять на неї цитотоксичний вплив. Історія появи інгібіторів стероїдогенезу починається з 1949 р., коли А. Нельсон і Г. Вудард помітили, що технічний 1,1-ди(4'-хлорфеніл)-2,2-дихлоретан (ДДД) викликає різку атрофію КНЗ. Це повідомлення було поштовхом для вивчення адренкортикотичної активності великої групи споріднених речовин. Так, у 1950 р. був синтезований афенон, а в 1958 р. — метопірон і ряд інших (аміноглютетимід, тетралон). Систематичний та всебічний пошук сполук, які б мали адренкортикотичну активність, розпочався в Україні в НДІ ендокринології та обміну речовин в 1966 р., і цю роботу з дослідження блокувальних синтезу кортикостероїдів у корі надниркових залоз очолював В.П. Комісаренко. Було синтезовано й досліджено близько 450 аналогів ДДД. Найбільш ефективним блокувальним функції надниркових залоз виявився орто,пара'-дихлордифенілдіхлоретан (о,п'-ДДД), який згодом дістав назву хлудитан. Під його впливом відбувається порушення основних біохімічних реакцій і зміни активності низки ферментів біосинтезу стероїдів у корковій речовині надниркових залоз. Але основною внутрішньоклітинною мішенню дії препарату є мітохондріальні мембрани та їх мембранні структури адренкортикотичитів. Після всебічного й ретельного вивчення адренкортикотичної дії він був рекомендований для лікування хвороби Іценка — Кушинга, раку кори надниркових залоз, а також для створення моделі експериментального гі-

покорттицизму. За що комплексну роботу групі експериментаторів та клініцистів інституту — В.П. Комісаренку, О.Г. Резнікову, В.М. Гордієнку, Я.Г. Бальону, І.В. Комісаренку — було присуджено Державну премію УРСР в галузі науки і техніки за 1976 р. Слід зазначити, що до цього часу хлодитан залишається найактивнішим інгібітором. Він застосовується перорально у вигляді таблеток або самостійно, чи в комплексі з адреналектомією. Закордонними аналогами хлодитану є мітотан (США) і лізодрен (Італія, Франція). Для зниження доз хлодитану, що приймаються хворими, і підвищення його ефективності в даний час проводяться дослідження зі створення ін'єкційної форми о,п'-ДДД (хлодитану).

В Українському інституті експериментальної ендокринології, який з 1965 року став називатися Харківським НДІ ендокринології та хімії гормонів, функціонує школа зі створення препаратів із гормональною і гормоноподібною дією, засновником якої в 1944 р. був Г.І. Купріянов. Його справу продовжили Н.П. Лукдін, А.Я. Савицький, Л.Н. Воловельський. Були розроблені й упроваджені в медичну практику кортизону ацетат, тестостерону пропіонат, метилтестостерон, естрадіолу дипропіонат, синестрол, діетилстильбестрол, адреналін, норадреналін, ізодрин та ін. З 1959 р. у цьому інституті здійснювалась розробка препаратів для лікування гормональних пухлин — медротестерону пропіонат, тестолактон, профотестон (пухлини молочної залози), хлортріанізен (пухлини передміхурової залози). Слід зазначити, що останні можуть виникати в результаті гіперфункції передміхурової залози — надлишку секретії чоловічих статевих гормонів: тестостерону і дигідротестостерону. Антагоністами даних гормонів є так звані антиандрогени, які витісняють андрогени за рахунок специфічного зв'язування рецепторними молекулами і виключають їх із нормального внутрішньоклітинного циклу. Загальний інтерес до антиандрогенів виник на початку 60-х років ХХ ст., коли фірмою Schering AG (ФРН) була виявлена антиандрогенна активність у ципротеронацетату, одного з найбільш активних прогестинів. На початку 70-х років ХХ ст. у США співробітниками цієї ж фірми був синтезований перший нестероїдний антиандроген 4'-нітро-3'-трифторметилізобутиранілід (флутамід).

У СРСР цією проблемою почали займатись у 1974 р. у Київському НДІ ендокринології та обміну речовин під керівництвом О.Г. Резнікова. У цьому ж році був здійснений ресинтез флутаміду за новою оригінальною схемою (Я.Г. Бальон, М.О. Лозинський, Л.М. Ягупольський), а препарат був названий ніфталідом. Пізніше були синтезовані похідні цієї сполуки й виявлено, що найбільшу антиандрогенну активність проявляють гідроксиніфтолід і його естери, особливо із залишками фосфорної кислоти. У 1988 р. Міністерством охорони здоров'я СРСР був виданий наказ за № 542 про впровадження ніфтоліду в медичну практику, а сьогодні цей препарат під назвою флутофарм випускається ВАТ «Фармак» (м. Київ).



Для лікування дітей з ендокриною патологією особливий інтерес становить історія створення гормонів росту та гонадотропного релізінг-фактора. Гормон росту був відкритий в 1920 р., а отриманий у кристалічному вигляді з гіпофізу тварин у 1944 р. Лайєм і Евансом. У 1956 р. був виділений людський соматотропін, а в 1958 р. ендокринолог із Новоанглійського медичного центру в Бостоні Моріс Рабен уперше ввів його дитині, яка не росла через відсутність цього гормону. Лікування підлітків, які страждають від недостатності гормону росту, стало реальністю, але для забезпечення ним потрібний був певний час. На той момент єдиним джерелом отримання гормону росту був мозок людських трупів. Гормон виділяли з гіпофізу, але оскільки він руйнується при нагріванні, то на фармацевтичних заводах його пастеризували, а не стерилізували. Така обробка виявилася недостатньою. У 1980 р. відразу у трьох дітей, які отримували гормон росту, розвинулося рідкісне вірусне захворювання — хвороба Крейцфельда — Якоба. Вона характеризується прогресуючим безумством і втратою контролю над м'язами. Протягом недовгого 5 років хвора людина гине. По всьому світу налічувалося 50 випадків захворювання, пов'язаних з ін'єкціями гормону росту. Оскільки від мозку трупів як джерела гормону довелося відмовитися, виникла дуже нагальна проблема — отримання синтетичного гормону. Гормон росту — це білок, який виробляється гіпофізом і складається з 191 амінокислоти. Створити молекулу такого розміру та ще й у необхідному порядку розташувати амінокислоти — практично непосильне завдання. Проте з появою генної інженерії виникла можливість клонувати білки людського тіла й отримувати їх у достатніх кількостях через репродуктивний механізм бактерії *E. coli*. У 1985 р. компанія «Генентек» створила ліки на основі рекомбінантної ДНК — соматропін. Генно-інженерний гормон росту відрізнявся від свого людського аналога тільки однією амінокислотою, що не позначилося на ефективності препарату при його дії на людський організм.

Не менш цікава історія створення та розробки трипториліну для гальмування передчасного статевого розвитку в дітей. У 1977 р. професор Andrew V. Schally, який дотепер працює в лабораторіях компанії «Бофур Інсен», відкрив структуру людського гонадотропного релізінг-фактора. За це відкриття вчений отримав Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології. Однак швидко (протягом 2–8 хв) руйнування виділеного гонадотроп-

ного рилізінг-фактора не дозволяло використовувати його в клінічній практиці. Незабаром після цього відкриття Andrew V. Schally і D. Coy синтезували молекулу триптореліну — аналога гонадотропного рилізінг-фактора. У результаті заміни 6-го амінокислотного залишку в молекулі природного гормону вдалося домогтися більш вираженої спорідненості до рецепторів гонадотропного рилізінг-фактора гіпофізу. Ця заміна зробила трипторелін в 100 разів активнішим за людський гормон. Згодом учені розробили препарат пролонгованої дії, який створює в організмі дело, завдяки чому його можна вводити ін'єкційно 1 раз у чотири тижні.

Серед 20 000 медичних препаратів, зареєстрованих Фармакомітетом МОЗ України, вкрай необхідними, на наш погляд, є близько 350. Без сумніву, сьогодні є низка захворювань (онкологічні, хвороби ЦНС та серцево-судинної системи та ін.), лікування яких не можна уявити без застосування фармпрепаратів, але в багатьох інших випадках можна використовувати народні методи. У країнах Далекого Сходу до цього часу пріоритет при лікуванні різних захворювань надається природним засобам. У цих країнах поширений вираз: «Те, що лікує без шкоди, можна записати на нігті мизинця». Часто ми лікуємо одну хворобу й закладаємо фундамент для іншої.

Звичайно, радує, що хімія допомагає покращувати здоров'я людей, але вона може приносити і безліч неприємностей при бездумному її використанні. У наш час ми все частіше стаємо свідками, коли фармацевтичні компанії відкликають лікарські препарати з обігу через побічні дії. Так, масове використання аспірину в США для запобігання інсультів і інфарктів призвело до збільшення випадків виразкових захворювань. Аналіз використання нестероїдних протизапальних препаратів показав, що їх прийом може призвести до захворювань шлунково-кишкового тракту і розвитку серцево-судинної патології. І таких прикладів можна навести багато.

Часто можна почути, що хімія забруднює атмосферне повітря. З цим не можна не погодитися. І тут мова йде не тільки про викиди хімічних і металургійних підприємств. З цією проблемою ми стикаємося і вдома. Велика кількість оздоблюваних матеріалів, якими ми прикрашаємо стіни, стелю, підлогу, вікна і двері, зроблена із синтетичних матеріалів. Вони часто виділяють шкідливі речовини, хоча і в малих дозах, але йдеться про їх хронічний вплив на організм людини. Цей вплив безслідно не минає, і ми стаємо свідками зростання частоти алергічних захворювань. Альтернативою цьому повинно стати, на наш погляд, максимально можливе використання природних матеріалів: глини, вапна, дерева, соломки, тобто того, що застосовували наші діди і прадіди. Теж саме можна сказати і про продукти побутової хімії, косметичні та миючі засоби. На жаль, нині порушується віковий принцип: що чистіше, то здоровіше. Заради краси, без серйозних обґрунтувань, ми приносимо в жертву себе. Подумайте про це і застережіть ближнього.

Кожен із нас перебуває під впливом того, що нас оточує. Ми повинні це розуміти і створювати власні принципи екології, свого «я», своєї оселі, свого простору, щоб максимально отримати від нього здорову (природну) енергетику. На наш погляд, екологія є основою, на якій

базується наше здоров'я. Бережіть його, пам'ятайте, що найкращою аптекою є природа з її невичерпним джерелом ліків (моря, ліси, чисте гірське повітря тощо).

Список літератури

1. Бальон Я.Г., Сімуров О.В. Синтез тиреоїдних гормонів // Журн. орг. та фарм. хімії. — 2004. — Т. 2, вип. 2 (6). — С. 44-51.
2. Бондар П.Н. До історії розвитку ендокринології в Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця // Агарт. — 2001. — № 13. — С. 35-38.
3. Верхратський С.А. Історія медицини. — К.: Вища шк., 1983. — 379 с.
4. Динерштейн З.М. О путях развития эндокринологии на Украине. — 1948. — № 5. — С. 445-450.
5. Караченцев Ю.І. Основні шляхи розвитку Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань за 80 років (1919–1999) // Ендокринологія. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 189-200.
6. Комісаренко В.П. Шляхи та основні підсумки розвитку ендокринології на Україні // Досягнення охорони здоров'я в УРСР. — К.: Держмедвидав УРСР, 1958. — С. 105-119.
7. Комісаренко В.П. Деякі підсумки розвитку ендокринології на Україні // Фізіол. журн. — 1967. — № 5. — С. 692-697.
8. Комісаренко В.П. Стан і перспективи розвитку основних проблем ендокринології в Україні // Фізіол. журн. — 1970. — Т. 16, № 2. — С. 197-204.
9. Комісаренко В.П., Резников А.Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. — К.: Здоров'я, 1972. — 374 с.
10. Корпачев В.В. Популярно о фармакологии. — К.: Наукова думка, 1989. — 184 с.
11. Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. — К.: РИА «Триумф», 2001. — 456 с.
12. Кобилух В.О. Праукраїна і санскрит. — Тернопіль: Мандрівець, 2011. — 512 с.
13. Коваленко С.Н., Друшляк А.Г., Черных В.П. Основы комбинаторной органической химии. — Харьков: НФаУ «Золотые страницы», 2003. — 108 с.
14. Ковальчук А.В., Корпачев В.В. Корекція ускладнень супресивної фармакотерапії захворювань щитоподібної залози. — К.: Універ. видавництво «Пульсар», 2010. — 96 с.
15. Резников А.Г. В мире гормонов. — К.: Наукова думка, 1985. — 167 с.
16. Резников А.Г., Варга С.А. Антиандрогены. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
17. Сятиня М.Л. Фармацевтична справа в Україні: Ми нуле. Сьогодні. День прийдешній. — К.: Інст. історії НАН України, 1998. — 334 с.
18. Тронько М.Д. Наукова спадщина і громадська діяльність академіка Комісаренка В.П. // Ендокринологія. — 1997. — Т. 2. — С. 4-9.
19. Тронько М.Д., Бондар П.М., Комісаренко Ю.І. Історія розвитку ендокринології в Україні. — К.: Здоров'я, 2004. — 68 с.
20. Тронько М.Д., Комісаренко І.В., Бальон Я.Г. та ін. Інгібітори гормонотворення в надниркових залозах та їх застосування у клінічній практиці // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 271-287.
21. Швайка О.П. Основы синтеза лекарственных речовин і їх напівпродуктів. — Донецьк: ООО «Норд Комп'ютер», 2004. — 524 с.

Отримано 11.04.12 □