

Надпочечные железы: от древности до наших дней

С.И. Рыбаков

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Настоящее сообщение в основном имеет целью освещение представлений о надпочечных железах со времени их открытия в XVI веке и до наших дней. Эти два крошечных «лепестка» высокоорганизованной железистой ткани, спрятанные в глубине человеческого организма, с позиций физиологии, патофизиологии, морфологической структуры, спектра продуцируемых гормонов и механизмов их действия представляют каждый две самостоятельные железы — корковое вещество (слой, кора) и мозговое вещество (слой). Фактически налицо загадка природы, когда две различные по строению и функции эндокринные железы объединены в одно структурное образование, именуемое надпочечником. В описании истории надпочечников преимущественное внимание будет уделено корковому веществу. История мозгового вещества надпочечников (хромаффинной ткани) представляет не менее захватывающий интерес и ждет своего описания в недалеком будущем. В работе почти не затрагиваются вопросы патологии надпочечников. История последней нашла отражение в тысячах публикаций, посвященных заболеваниям этих желез, их этиологии и патогенезу, диагностике и лечению, а вот освещению эволюции представлений собственно о надпочечниках, их предназначении, функциях и строении в литературе уделено сравнительно мало внимания.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

В историческом плане последнее столетие ознаменовалось революционным рывком в формировании знаний о надпочечниках, их функциях, регуляции деятельности, физиологических и патофизиологических процессах, протекающих в них, о продуцируемых гормонах, их структуре и механизмах действия, о многочисленных и разнообразных заболеваниях. Этим успехам предшествовали почти четыре столетия поисков, проб и ошибок, прежде чем медицина подошла к решению, еще не окончательному, этих проблем.

Принято считать, что честь открытия и первого описания надпочечников как отдельных самостоятельных анатомических структур в человеческом организме принадлежит выдающемуся итальянскому анатому Bartolomeo Eustachio (Bartholomeus Eustahius) (1520-1574). Однако имеются сведения, что упоминания об этих образованиях имелись задолго раньше в некоторых древних источниках. Гомер в своей поэме «Иллиада», описывая пир Ахиллеса после победы над врагами, упоминает о «жире вокруг почки, вернее над почкой», который наблюдался у рыб и угрей, подаваемых к столу [1, 2]. Аналогичное сообщение содержится в Библии, где сообщается о «почке и жире над ней в поясничной области» как о едином образовании [3]. В другой публикации — «Изучая Библию» проф. R. Greenblatt [4] ссылается на описание двух монозиготных близнецов, Эзау и Джекоба, из которых первый был очень волосатый и сильный, с признаками врожденного адрено-

генитального синдрома, а второй — совершенно нормальный. Автор предполагает, что древние иудеи знали о существовании надпочечников и их заболеваниях. Некоторые исследователи считают, что первым, кто открыл надпочечники, был великий греческий философ и врач древности Galen (130-201 до н.э.). Он описал надпочечниковые вены и идентифицировал надпочечники как «свободные (отдельные) тела вокруг почки», имеющие паукообразную форму, и от которых отходят вены, в частности правая [5, 6]. Правда, эта точка зрения оспаривается некоторыми историками, и считается, что Galen открыл и описал только левую надпочечниковую вену, исходящую из какого-то «свободного тела» над почкой и впадающую в почечную вену [7, 8]. Следует отметить, что большинство подобных соображений носили часто умозрительный характер без достаточных подтверждений, и уж никак их нельзя было соотнести с представлениями о таких самостоятельных железистых структурах, как надпочечники. Сам термин — *epinephridio* (надпочечник) происходит от греческих *epi* — над и *perhros* — почка.

В конечном итоге, без сомнений, можно считать, что официально пальма первенства в открытии и описании надпочечников принадлежит В. Eustachius — выдающемуся итальянскому анатому, профессору Collegio della Sapienza в Риме. В 1564 г. он опубликовал в Венеции свой трактат «*Opuscula anatomica...*» [9], куда были включены результаты его анатомических исследований, в частности изучения почек, органов слуха, венозной системы и др., выполненные в течение 1552-1563 гг., и две работы в защиту научных взглядов Галена. Шестая глава этого труда, посвященная почкам и надпочечникам, явилась фактически первым исследованием подобного рода, превосходящим все ранее опубликованные труды на эту тему. В ней содержится первое упоминание о надпочечниках, которые автор называл «*glandulae quae renibus incumbent*» — железы, лежащие над почкой, и считал, что они выполняют вспомогательную функцию для почек. Вот как он описывал их: «...Я считаю необходимым сказать о железах, которые старательно замалчивались (не замечались) другими анатомами. ...Обе почки с верхнего полюса по направлению к воротам прикрыты железами наподобие «шапочки». Они связаны со складками брюшины и могут остаться неза-

меченными при невнимательном осмотре. Форма их соответствует форме почки, иногда одна (железа) больше другой; ... анатомы прошлого и те, кто пишет пространные трактаты (исследования) на эту тему в наше время, часто пропускали их» [8, 10]. Начиная с 1552 г. В. Eustachius на основе результатов своих исследований с помощью художника Pier Mateo Pini изготовил серию анатомических иллюстраций, выгравированных на медных досках, в числе которых были первые изображения надпочечных желез у человека. Серия не была закончена в связи со смертью В. Eustachio в 1574 г. Гравюры с помощью Р. Pini и его наследников попали в собственность Библиотеки Ватикана, где они оставались невостребованными в течение 140 лет, пока не были обнаружены в начале XVIII века личным врачом Папы Клемента XI Giovanni Lancisi, который занимал кафедру В. Eustachio. Он опубликовал в 1714 г. все 147 гравюр, озаглавив их «Анатомические иллюстрации В. Eustachio, спасенные от безвестности» [2, 11].

В. Eustachius в течении всей своей жизни был последовательным сторонником учения Галена, всячески пропагандировал его взгляды и нередко на этой почве вступал в конфликты с другими анатомами, которые придерживались иной точки зрения. Естественно, в этих условиях его работа в последующие годы вызвала противоречивые оценки и критические замечания. Представитель могущественной и богатой римской семьи анатом А. Piccolomini [12, 13], но не очень известный как ученый и неотягощенный глубокими анатомическими познаниями, подверг работу суровой критике. В опубликованном в 1586 г. внушительном томе «*Anatomicae prelectiones ...*» он указывал, что описанные железы не заслуживают внимания; правда, именновал их — «железы над почками» (надпочечники). Он считал, что они представляют собой редко встречающиеся «наросты» (разрастания) почечной ткани и не имеют специфической паренхимы. Следует отметить, что этот труд содержал немало эксцентричных идей и теорий — например, что тестикулы собирают сперму со всего тела, и др. Личный врач французского короля Генриха IV А. Du Laurens в 1640 г. скептически указывал, что эти вновь обнаруженные железы он встречал крайне редко, и вообще, их существование может быть поставлено под сомнение [8, 14]. Несколько раньше, в 1610 г., фран-

цузский врач J. Riolan Старший [15], известный как непримиримый противник Paracelsus, в своем капитальном труде описал надпочечники и впервые высказал мысль, правда экстравагантную, об их возможной функции. Он считал, что надпочечникам принадлежит какая-то роль в поддержании функций нервов, идущих от ребер к брюшине. Рассматривая взгляды анатомов того времени, даже известных, следует учесть, что для вскрытий они получали преимущественно трупы казненных преступников, например повешенных, что, естественно, не могло не отразиться на результатах наблюдаемых посмертных изменений в тех или иных органах и тканях.

Факт открытия надпочечных желез активно поддерживался и пропагандировался представителями падуанской школы анатомов в течение более 100 лет. К их числу относились Vesalius, последовавший за ним Fallopio, затем Aquapendente, который обучил анатомии своего слугу J. Casserius, ставшего впоследствии известным анатомом. За последним следовал фламандский доктор van der Spieghel, его друг Vesling и ученик последнего Molineetti [10]. В 1627 г. J. Casserius [16] подтвердил открытие B. Eustachius, опубликовал иллюстрации надпочечных желез и назвал их «почечные тельца, лежащие на или над почками». Фактически, его изображения надпочечников были первыми, т.к. гравюры B. Eustachius увидели свет, как указано выше, лишь через 140 лет. Также им впервые были приведены изображения и описание сосудов надпочечников. Правда, неизвестно, был ли J. Casserius знаком с трудами B. Eustachius.

В этот же период A. Spieghelius [17], повторив описание формы и топографии надпочечников, указал, что они получают иннервацию от ветвей желудочного сплетения, реберных нервов; паренхима их по консистенции отличается от почечной, а предназначение желез состоит в заполнении пространства между почками, диафрагмой и желудком. Еще один представитель падуанской анатомической школы J. Vesling [18], известный исследователь, популярный лектор после смерти A. Spieghelius продолжил занятия анатомией, в частности, изучение надпочечников. В своих трудах он описал сосуды и нервы, варианты окраски, приближающиеся к жировой ткани, иногда определяемые маленькие полости в железах. Относительно функции этих образо-

ваний он высказался довольно скромно и пессимистически предположил, что в ближайшем будущем она вряд ли будет выяснена. Хотя он рассматривал ее как секреторную, возможно, сходную с функциями почек.

Уроженец Мальме С. Bartholin [19], который обучался в Падуе, считал, что надпочечник является полым органом и заполнен «черной желчью». Соответственно он назвал надпочечники «желчными капсулами». Следует отметить одну деталь. В то время еще не было известно о существовании коркового и мозгового вещества надпочечников. Последнее после смерти человека обычно быстро подвергается ишемическому некрозу и превращается в темно-бурую зернистую полужидкую массу, особенно если вскрытие производилось не сразу, а через некоторое время. Поэтому С. Bartholin, наблюдая при вскрытии подобную картину, и сделал такой вывод о строении желез. Ему также принадлежит интересная мысль, что те или иные повреждения надпочечника могут явиться причиной развития заболеваний. Эта идея получила развитие и подтверждение через 200 лет. С. Bartholin также известен как основатель династии, возглавлявшей Университет в Копенгагене, которым на протяжении 100 лет руководили он, его сын и внук. Его сын Thomas оставил прекрасные описания лимфатических сосудов; а внук впервые описал Бартолиневы железы [10]. Утверждение, что надпочечник является полым органом, породило новую дискуссию. J. Riolan Jr. [20], известный как жесткий противник учения Гарвея о кровообращении, утверждал, что надпочечник не может быть полым, т.к. в нем «из-за его размеров не поместилась бы самая маленькая горошина». Ему принадлежит описание надпочечников у новорожденных, которые оказались больших размеров, чем у взрослых. Он же в 1665 г. предложил называть их «надпочечными железами» [8]. A. Molineetti [21] выполнил детальное описание надпочечных желез, сравнив их треугольную форму со шляпой епископа. Значительное внимание было уделено их иннервации. Он отмечал, что железы получают большое количество чувствительных нервов от мезентериального сплетения. Что касается их функций, автор скептически отозвался о возможности их экскреторной деятельности.

В середине XVII ст. английский врач T. Warton [7, 22] потеснил с передовых пози-

ций представителей итальянской школы, занимавшихся изучением надпочечников и других вновь открытых желез. В 1656 г. он на собственные средства опубликовал первую монографию «*Adenographia ...*» [22], посвященную детальному описанию желез человеческого тела. Последние разделялись на экскреторные и питательные. В их число были включены селезенка, панкреас, а все железы были дифференцированы с внутренними органами. Автор обсудил железы и их свойства в зависимости от топографии, выделив железы в грудной и брюшной полости, в голове, в репродуктивных органах. Он также открыл проток подчелюстной слюной железы, желеобразный вартонов студень в пуповине. Надпочечники получили название «почечные железы»; другим названием было «*glandulae ad plexum*». Т. Warton обратил внимание на выраженную связь надпочечников с нервными сплетениями и селезенкой и предположил, что из них надпочечные железы получают какую-то субстанцию, которая затем поступает в венозные сосуды желез и общую циркуляцию и имеет какое-то предназначение, т.е. это были первые, зачаточные предположения о концепции нейроэндокринной системы, которые получили развитие и подтверждение лишь через два столетия. Т. Warton не был знаком с заболеваниями надпочечников, но предполагал, что их блокада может вызывать ослабление состояния нервной системы и снижение тонуса «фиброзных структур». Отдельно следует отметить его заслуги в описании щитовидной железы, которая обязана ему своим наименованием. Т. Warton большую часть своей научной и практической деятельности связал с лондонским госпиталем St Thomas. Здесь он самоотверженно трудился в 1657 г. во время эпидемии чумы, оказывая помощь больным и отказавшись покинуть Лондон.

В 1691 г. лейпцигский студент L. Welsch [23], сын известного анатома G. Welsch получил медицинскую степень за монографию о надпочечниках. Он также считал, что надпочечники являются полым органом, «способным вместить до 12 горошин», и снабжены лимфатическими сосудами. Вопреки мнению van den Cruyse он отвергал возможность, что они принимают лимфу, оттекающую от желудка. Он имел смелость впервые попробовать на вкус содержимое полости железы (мозговой зоны) и отмечал, что оно имеет кислый, вяжущий вкус. Благо-

даря L. Welsch в практику и литературу немецкоговорящих стран введено обозначение надпочечников как *Nebenniere*.

Существуют несколько определений термина «надпочечные железы», предложенные различными авторами, и сейчас даже затруднительно определить, кому принадлежит приоритет. Заслуживает упоминания имя J. Winslow [7, 24], который, как считают многие, был первым в этом ряду. Датчанин, изучавший анатомию в Париже, он в 1723 г. написал свою монографию «*Exposition anatomique de la structure du corps humain*» [24], посвященную философу Гельвецию, не на традиционной латыни, а на изящном французском языке. Он писал: «Наши предшественники называли эти образования «желчные капсулы», я считаю, что более подходящим названием будет «надпочечные железы». ... Они имеют форму петушиного гребня, содержат полость. Предшествующий термин не совсем соответствует, хотя содержащаяся в них жидкость сходна с желчью. Они (железы) относительно велики у плодов, и их размеры уменьшаются с возрастом. Эти два феномена заслуживают внимания».

Вторая половина XVI века со времен открытия надпочечных желез и почти все XVII столетие прошли под знаком изучения анатомии, топографии этих желез, создания многочисленных, порой противоречивых, концепций их функционального предназначения. Следующее, XVIII столетие сопровождалось некоторым ослаблением интереса к надпочечникам в связи с остающейся неясностью их роли и значения в процессах жизнедеятельности. Подобный пессимизм послужил основанием для проведения в 1719 г. предложенного Академией наук Франции конкурса на тему «Каково значение (функция) надпочечников?» Ни один из полученных ответов не удовлетворил специально утвержденную комиссию, и премия не была присуждена. Научный секретарь комиссии, 29-летний выдающийся философ, писатель, правовед Montesquie Charles Louis de Seconda пессимистически заключил: «...Возможно, с течением времени будет шанс выполнить то, что мы не смогли сделать (сегодня)» [25, 26].

Однако утверждать, что в XVIII веке не было никаких положительных сдвигов в изучении надпочечников, нет оснований. Профессор из Болоньи A. Valsalva [27] с помощью серии

опытов на морских свинках, соколах, голубях, черепахах, крысах с использованием микроскопической техники установил наличие определенных взаимоотношений между половыми железами и надпочечниками. В частности, он описал выводной проток (?), соединявший левый надпочечник с левым яичником у женщин, и предполагал, что надпочечники продуцируют субстанцию, необходимую при оплодотворении и влияющую на либидо. Его наблюдения были опубликованы в интересной эпистолярной форме его учеником G. Morgagni [28] в 1740 г. Последний в своих трудах подверг критике ряд теорий о функциях надпочечников. В частности, он отрицал мнение, что надпочечники являются лимфатическими железами и служат резервуаром лимфы. Критически сдержанно он отнесся к взглядам своего учителя о значении надпочечников для оплодотворения, отметив такую деталь, что они значительно увеличены у новорожденных, когда вопрос оплодотворения не стоит. Следует отметить, что до A. Valsalva анатом M. Severinus [2] описал подобный проток между левым надпочечником и придатком яичка у мужчин, но эта работа осталась незамеченной. Однако, A. von Haller [29], автор 7-томного Руководства по физиологии на основании исследований последующих лет констатировал отсутствие анатомических связей надпочечников с половыми органами.

Развитию правильных представлений о надпочечниках длительно мешало мнение, что они являются полостными органами и выполняют какие-то пассивные функции. В 1805 г. французский натуралист и зоолог B. Cuvier [30] впервые продемонстрировал, что надпочечные железы имеют солидную структуру и состоят из морфологически различных частей — внутренней (центральной) и наружной, а позднее, в 1832 г. J. Meckel [31] отметил, что обнаруживаемые в них полости являются следствием каких-то посмертных изменений. Термины «корковое и мозговое вещество (слой) надпочечников» были предложены в 1836 г. N. Nagel [32]. В том же году E. Home [33], ученик выдающегося английского хирурга J. Hunter, создателя знаменитого музея хирургических препаратов, высказал предположение, что надпочечники «являются резервуаром, в котором хранятся какие-то вещества до тех пор, пока они не потребуются».

С развитием микроскопической техники были получены более точные сведения о тонкой структуре надпочечников. Шведский анатом и физиолог A. von Kölliker [34] в 1852 г. описал микроскопическое строение наружной корковой части и внутренней мозговой и существующие между ними различия — не только анатомические, но и функциональные, как он предполагал. Он же высказал предположение о принадлежности надпочечников к нервной системе и продемонстрировал, что сначала формируется корковая порция желез, а затем происходит инвазия в них элементов симпатической нервной системы. Несколько раньше, в 1840 г., английский хирург G. Gulliver [7] детально описал микроскопическую структуру надпочечников и обнаружил в них какие-то «сферические образования». Более существенным явилось его предположение, что «эти железы выделяют в ток крови вещества, имеющие специальное предназначение, и их исследование представляет несомненный интерес». Надпочечниковые вены он рассматривал как выводные протоки. Тогда же, в 1841 г., F. Henle [35] предложил классифицировать известные железы по наличию или отсутствию выводного протока. В 1846 г. шотландский анатом J. Goodsir [36] высказал предположение, что надпочечники, тимус и селезенка имеют общий эмбриональный «зачаток из бластодермы», и их функции, очевидно, являются идентичными. Они вырабатывают какие-то субстанции, которые поступают в ток крови, т.е. было высказано еще одно предположение о возможной внутрисекреторной функции этих органов. Фактически все эти предположения продолжали сложившиеся еще в XVII столетии достаточно путанные представления о роли и функциях надпочечников в человеческом организме. Так, J. Senac предполагал, что надпочечники продуцируют зародышевый меконий; J. Von Hellmont — «сок», предупреждающий развитие почечных конкрементов; G. Morgani считал, что они дренируют лимфу, оттекающую от кишечника [12].

Собранные к середине XIX столетия многочисленные сведения о надпочечниках, как и об остальных железах, явились фундаментом для формирования нового направления в естественных науках — эндокринологии. В качестве основных предпосылок для подобного события можно выделить труды С. Bernard, сформулировавшего основные положения учения о внутрен-

ней секреции, Т. Addison — о жизненно важной, определяющей роли надпочечников для функционирования человеческого организма, Ch. Brown-Sequard, который подтвердил значение надпочечных желез для поддержания существования организма. Предположения, что известные на протяжении многих десятилетий и даже столетий железы — щитовидная, надпочечники, половые — вырабатывают какие-то субстанции, влияющие на те или иные функции организма, были известны, также как и их морфологическая структура. С. Bernard [26] систематизировал их, ориентировочно определил механизмы продукции и вызываемые ими физиологические и патологические эффекты. Он впервые предложил термин «внутренняя секреция», и непосредственно занимался изучением экстрактов из щитовидной железы и надпочечников. Т. Addison [37] в своей исторической монографии «On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules» (1856) отчетливо продемонстрировал, что разрушение надпочечных желез является несовместимым с жизнью. Основополагающая значимость исследований Т. Addison прекрасно подтверждается высказыванием Н. Shumacker [38]: «Движущей силой современных исследований и первым серьезным вкладом в представления о физиологии надпочечников после трех веков непродуктивных спекуляций явились работы Т. Аддисона». Выдающийся французский исследователь Ch. Brown-Sequard [39] в том же году подтвердил этот факт, показав, что удаление обоих надпочечников приводит к смерти экспериментальных животных в течение короткого времени, т.е. четко доказал жизненно важную функцию надпочечников. Интересно, что в том же журнале, где была напечатана статья Ch. Brown-Sequard, появилась работа Е. Vulpian [40]. В ней автор описал появление интенсивной изумрудно-зеленой окраски мозговой части надпочечника при обработке ее перхлоратом железа. Аналогичная реакция имела место в крови из центральной вены надпочечника, но она не наблюдалась нигде в других органах. Он подчеркнул, что «субстанция», окрашиваемая подобным образом, определяет очевидно функцию надпочечников, т.е. фактически открыл наличие адреналина в надпочечниках и оттекающей от них крови.

Появление работ указанных авторов вызвало оживленную дискуссию в медицинском мире

того времени. Обсуждались вопросы природы болезни Аддисона от полного признания ее существования до отрицания и неправомерности выделения этой патологии. С новой силой вспыхнули дебаты о сущности функции надпочечных и других желез. Во второй половине XIX столетия сохранялись теории, признающие их дезинтоксикационную роль в организме. Параллельно высказывались мнения о «нервных путях» воздействия надпочечников на процессы жизнедеятельности, благо последние находились в тесном контакте с многочисленными нервными структурами брюшинного пространства. И, наконец, существовали предположения (кстати, наиболее ранние) о выработке надпочечниками каких-то активных веществ, которые поступая в кровь, вызывают определенные эффекты.

Эти взгляды начали упорядочиваться после опубликования работ о положительных результатах применения экстрактов из надпочечников или высушенных желез при болезни Аддисона. Более отчетливо высказывались мнения о существовании каких-то веществ, которые обеспечивают поддержание жизни адреналэктомированных животных в эксперименте или больных болезнью Аддисона. Данные исследования не только имели прикладной характер, но явились основой для изучения физиологии эндокринных желез и вплотную подвели к представлениям о тонких механизмах их функционирования, продуктах секреции — гормонах и путях их воздействия на процессы жизнедеятельности человеческого организма. Пионерами этого направления явились английский врач G. Oliver и профессор-физиолог Е. Sharpey-Schaefer [41, 42], которые обнаружили тонизирующий мышечный и вазоконстрикторный эффекты водной вытяжки из надпочечников и считали, что подобный экстракт оказывает аналогичное воздействие на другие органы. Фактически это был первый шаг к открытию гормонов надпочечников, а найденное соединение получило название «адреналин». Вскоре после их сообщений, в 1897 г. профессор фармакологии J. Abel [43] и его ассистент А. Crawford из Университета Дж. Хопкинса в Балтиморе получили его в чистом виде и назвали «норадреналин» [43]. Несколько раньше, в 1896 г., аналогичные исследования с идентичными результатами были проведены польскими исследователями N. Cybulski и L. Szymonowicz [44].

Вышеназванные и ряд других ученых работали с цельными вытяжками из надпочечников и фиксировали один из эффектов экстракта из мозговой ткани – адреналина в поддержании тонуса сосудов и других органов. Им еще не было известно о содержании в этих вытяжках адренокортикальных гормонов, являющихся жизненно необходимыми. Оказалось, что жизнь подопытных животных после адреналэктомии удавалось сохранить лишь при оставлении интактных участков ткани коры надпочечников даже после удаления медуллярной части [26, 45].

Профессору E. Sharpey-Schaefer [42] принадлежит особая заслуга в развитии доктрины внутренней секреции, общие контуры которой были намечены работами С. Bernard сорока годами ранее. Многие ученые были склонны рассматривать его работы как зарождение «новой физиологии», где вопросам «химической регуляции» жизнедеятельности отводилась не меньшая роль, чем нервной [46]. Фактически были созданы представления о наличии нейрогуморальной, или нейроэндокринной системы в организме. Туманные представления исследователей прошлых лет о продукции «беспротоковыми железами» каких-то субстанций, влияющих на функции других органов и систем, приобрели зримые контуры учения о внутренней секреции и его основных элементах — гормонах.

A. Hartman и K. Brownell [47] в монографии «The Adrenal Gland» (1949) выделяют три основных этапа изучения физиологии надпочечников после опубликования работ T. Addison. Первый начинался в 1855 г. непосредственно после появления его исторической монографии и может быть назван эпохой Аддисона. Отсчет второго периода ведется с открытия прессорного эффекта адреналина в 1894 г., и он может быть назван эпохой адреналина. Третий начался с изучения роли коры надпочечников после публикации работы T. Wheeler и S. Vincent в 1917 г. [45].

Начало XX столетия было отмечено дальнейшими успехами в изучении патофизиологии, секреторной и регуляторной деятельности надпочечных желез. Выдающийся американский физиолог W. Cannon [48], работавший в Гарварде, в 1929 г. впервые опубликовал концепцию гомеостаза и указал важную роль нейроэндокринной системы, в частности надпочечников, в обеспечении ее реализации. Он показал значение надпочечников в регуляции различных

видов метаболизма (белкового, углеводного, водно-электролитного), участие в таких реакциях организма, как гнев, боль, голод, жажда? и связь их с центрами гипоталамуса.

Выяснение жизненно важной роли надпочечников в организме подтолкнуло исследователей к поискам средств для поддержания их функции в случаях заболеваний или разрушения. Одна из первых попыток была предпринята в 1894 г. W. Osler [49] из Университета Дж. Хопкинса (США). Он назначал для перорального приема глицериновый экстракт из 50 свиных надпочечников девушке 21 года, страдавшей болезнью Аддисона; однако результат отсутствовал, и больная умерла. В том же году он сообщил [50] о лечении еще 6 подобных больных с переменным успехом, используя различные способы приготовления экстрактов. Эти данные привлекли внимание многих исследователей. F. Kinnicutt в 1897 г. [51] собрал сведения из 36 источников за предшествующие 5 лет, в которых сообщалось о лечении болезни Аддисона экстрактами из надпочечных желез. Из 48 описанных больных в 28 случаях наблюдалось улучшение.

После достаточно длительного перерыва, связанного с тем, что в предшествующие годы большинство исследователей занимались изучением адреналина, в 1920-е гг. появились сообщения из нескольких лабораторий об успешном применении экстрактов коры надпочечников, способствующих сохранению жизни адреналэктомизированных животных. В частности, M. Rogoff и G. Stewart (1927) [52] получили хорошие результаты при работе с экстрактами на основе глицерола и физиологического раствора. Их эффективность, как и предыдущих, была ограничена из-за недостаточной очистки, в частности, высокой примеси адреналина. J. Pffifner и W. Swingle [53] предложили методику получения адренокортикального экстракта, который обеспечивал сохранение жизни адреналэктомизированным кошкам. Особо следует отметить исследования F. Hartman и соавторов [54]. Они разработали новый способ приготовления очищенных экстрактов с минимальным содержанием адреналина, пригодных для парентерального введения, и продемонстрировали их высокую эффективность в эксперименте. В 1930 г. авторы этого препарата, названного «кортином», успешно использовали его в клинике для купирования аддисонического криза и планового лечения болезни Аддисона.

Профессор клиники Мэйо, химик E. Kendall и его исследовательская группа 15 мая 1934 г. на заседании Исследовательского клуба в клинике Мэйо сообщили о получении кристаллической формы адренокортикального экстракта. По характеру действия он был аналогичен кортину F. Hartman и получил то же название. К 1936 г. E. Kendall с сотрудниками [55] выделили из экстрактов коры надпочечников 22 соединения, среди которых 5 были биологически активными. Они были обозначены A, B, C, D, E. Соединение E в 1939 г. получило название «кортизон». В последующем совместно с P. Hench [56] они детально изучили его химические, лечебные свойства и с успехом применили для лечения ревматоидного артрита. Параллельно и независимо A. Grollman [57] также получил кристаллическую форму адренокортикального экстракта с аналогичными свойствами. Швейцарские исследователи T. Reichstein и J. von Euw в 1936-1938 гг. [58] выделили из кристаллического экстракта надпочечников, полученного по собственной методике, еще 7 соединений (F, H, J и т.д.), в числе которых были дезоксикортикостерон (соединение Q) и затем дезоксикортикостерон-ацетат, который позднее они синтезировали.

В 1945 г. E. Kendall осуществил синтез кортизона, а фармацевтическая фирма Мерк наладила его промышленное изготовление. Первые 9,0 г препарата стоили примерно 14 млн долларов. В будущем этому препарату и ряду его родственных соединений была уготовлена выдающаяся роль в клинической медицине в качестве мощных средств для лечения многих заболеваний, в том числе надпочечниковой недостаточности [59]. В 1950 г. E. Kendall, P. Hench и T. Reichstein была присуждена Нобелевская премия за достижения в исследовании гормонов коры надпочечников. Следует отметить, что E. Kendall разделил свою часть Нобелевской премии с сотрудниками своей лаборатории.

В 1952 г. S. Simpson и J. Tait [60] обнаружили в оттекающей от надпочечников крови натрий-задерживающий фактор, который назвали «электрокортин». Они изучили его структуру, а годом позже он был синтезирован Schmidlin и соавт. [61]. Это был альдостерон. Открытие стало возможным благодаря предшествующим исследованиям минерального обмена при болезни Аддисона, выполненным R. Loeb [61-63].

Исключительная роль в развитии представлений о регуляции функций надпочечников и эндокринной системы в целом принадлежит профессору анатомии Колумбийского университета (США) P. Smith [61, 64]. Будучи талантливым экспериментатором, он виртуозно выполнял такую тонкую операцию, как удаление передней доли гипофиза. Еще в 1920-е гг. он установил, что вмешательство тормозило развитие коры надпочечников вплоть до атрофии, и высказал предположение, что это было результатом действия какого-то гипофизарного гормона. При подсадке взвеси ткани передней доли гипофиза это явление удавалось предупреждать. Аналогичные изменения были обнаружены в щитовидной, паращитовидных железах и гонадах с развитием клинических проявлений недостаточности этих желез. Длительное введение взвесей из ткани передней доли гипофиза вызывало гиперплазию надпочечников. Наоборот, подсадки ткани соответствующих периферических желез вызывали атрофию гипофиза. Таким образом были заложены основы изучения гипофизарно-надпочечниковых, — гонадных, — тиреоидных взаимоотношений, которые в последующие годы привели к получению и выяснению роли тропных гормонов гипофиза, оформились в виде известных механизмов обратной связи деятельности этих желез и пр. [64, 65]. Были предприняты поиски ответа на вопрос, какие именно составные части гипофизарных экстрактов оказывали воздействие на надпочечники и другие железы. В 1933 г. J. Collip и соавторы [66] в Торонто получили неочищенный экстракт из гипофиза, который обладал адренокортикотропным действием. Однако прошло еще 10 лет, прежде чем из гипофизов овец гормон был получен в чистом виде и синтезирован группой исследователей из Калифорнии во главе с Choh Li [67]. Независимо от них группа G. Sayers [68] из Йельского университета получила АКГГ из гипофизов свиней.

Открытие адренокортикотропного гормона и ряда аналогичных гормонов, взаимодействующих с соответствующими периферическими железами (тиреотропного, гонадотропного), способствовало еще в 1930-е годы формированию представлений о гипофизе как «дирижере эндокринного оркестра» — термин предложен W. Langdon-Brown. Однако эти взаимоотношения, как оказалось, не исчерпывались дву-

мя участниками: гипофиз — периферическая железа. Третьим участником в этой иерархии явился гипоталамус, где продуцируются соответствующие рилизинг-гормоны, поступающие в гипофиз и стимулирующие продукцию тропных гормонов. Для надпочечников эта цепочка выглядит так: кортикотропин-рилизинг гормон (CRH) — АКТГ — кортикостероиды. Выяснение закономерностей секреции гормонов в рамках подобного «симбиоза» позволило открыть и изучить механизмы обратной связи внутри гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и других. Всеми этими вопросами на протяжении нескольких десятилетий занимались и продолжают заниматься многочисленные лаборатории и коллективы исследователей. В двухтомной монографии J. Meites, B. Donovan, S. McCann «Pioneers Neuroendocrinology» (1975, 1978) представлены сведения о 50 подобных исследовательских группах и отдельных ученых. Нередко они одновременно получали идентичные данные и тогда возникали вопросы о приоритете, решение которых достигалось не всегда мирно и часто служило причиной антагонизма между отдельными учеными и коллективами. Примером могут служить взаимоотношения двух групп исследователей, руководимых R. Guillemin — французом по происхождению, работавшим в Университете Лойолы (Калифорния), и A. Schally — поляком из Университетской школы медицины (Нью-Орлеан). Они первыми в 1955 г. сообщили об идентификации кортикотропин-рилизинг гормона. В последующем оба работали в своих лабораториях над получением тиреотропин-рилизинг гормона, где преуспел и был первым A. Schally, соматостатина, где вперед вырвался R. Guillemin. Суммарно их научные достижения были отмечены Нобелевской премией в 1977 г. совместно с R. Yalow за изучение белковых гормонов мозга и разработку методов радиоиммунного определения гормонов.

Таким образом, сформировалась иерархическая концепция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (тиреоидной, гонадной) регуляции деятельности эндокринных желез. В последнее время получены данные об участии в работе этой системы коры головного мозга и некоторых других элементов центральной нервной системы. Наглядным клиническим подтверждением этих концепций явились исследования выдающегося американского хи-

рурга H. Cushing [69], который в 1912 г. описал характерный клинический плюригландулярный синдром, где доминирующей была надпочечниковая симптоматика, а в 1932 г. установил ее четкую связь с патологией гипофиза, в частности с базофильной аденомой.

В 1936 г. канадский физиолог австро-венгерского происхождения H. Selye [70, 71] опубликовал концепцию стресса, которая была сформулирована как «синдром ответа на повреждение как таковое», имеющий характер «триады»: увеличение и повышение активности коркового слоя надпочечников, уменьшение тимуса и лимфатических желез. Одним из основных этапных компонентов этой реакции он считал возбуждение гипоталамуса, который продуцирует вещество (кортикотропин-рилизинг гормон?), стимулирующее гипофиз к продукции АКТГ. Под влиянием последнего происходит усиленная продукция кортикостероидов, которые поступают в ток крови и оказывают соответствующее воздействие. В тесной связи с воздействием стресса автор сформулировал понятие об общем адаптационном синдроме, который определяется как «физиологический механизм, повышающий сопротивление по отношению к повреждающему фактору как таковому». Он включает три стадии: мобилизация адаптационных возможностей организма (стадия тревоги), стадия резистентности — сбалансированное расходование адаптационных резервов. Если запасы их оказываются недостаточными, наступает стадия истощения. В развитии общего адаптационного синдрома нейроэндокринной системе отводится ведущая роль, в первую очередь надпочечникам.

Одним из крупнейших достижений в изучении надпочечных желез следует считать открытие зональной структуры коркового вещества и изучение функционального предназначения клеток различных его слоев. Еще в 1866 г. J. Arnold [72] впервые описал в коре надпочечников наличие трех слоев клеток, различающихся по морфологическим характеристикам. Они получили названия, начиная с наружной, клубочкового, пучкового и сетчатого слоев. В течение последующих почти восьмидесяти лет изучение этого феномена носило анатомическую направленность. Синтез и исследование механизмов действия различных групп гормонов коры надпочечников позволили установить, что они отдельно секретируются клетками раз-

личных зон. Работами многочисленных лабораторий было установлено, что клетки наружной, клубочковой зоны, составляющей примерно 5-7% массы коркового вещества, продуцируют минералокортикоид альдостерон. В наиболее крупной (70-75%) средней, пучковой зоне вырабатываются глюкокортикоиды, в основном кортизол, и андрогены; во внутренней, сетчатой зоне (15-20%) — андрогены и частично глюкокортикоиды.

Интенсивное изучение гормонопродуцирующей активности надпочечников позволило установить еще одну чрезвычайно важную закономерность их участия в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в целом. Успехи в этой области наблюдаются в основном во второй половине XX столетия. Фундаментальные разработки в течение ряда лет были выполнены в лаборатории Mount Sinai School of Medicine в Нью-Йорке под руководством Dorothy T. Krieger [73] и в ряде других центров. Универсальные положения учения о биологических ритмах жизнедеятельности человеческого организма оказались применимы к деятельности коры надпочечников и всей системы в целом. Установлено, что их деятельность подчинена определенным циркадным ритмам. В нормальных условиях наибольшая активность приходится на утренние часы с постепенным снижением в дневные и вечерние. Секреция кортикостероидов, хотя и подчиняется указанной закономерности, происходит не равномерно, а периодически перемежается отдельными «всплесками» — выбросами повышенного количества гормонов. Ритмы секреции кортикостероидов синхронизированы с аналогичными ритмами продукции АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона. В условиях патологии, под влиянием некоторых фармакологических средств эти ритмы нарушаются.

Последние несколько десятилетий [74-78] сопровождались углубленными исследованиями тонких механизмов деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в том числе на молекулярном и генетическом уровнях. В частности, достигнуты значительные успехи в изучении вопросов нейроэндокринного контроля системы, циркадных ритмов, иммунно-эндокринных взаимоотношений, механизмов обратной связи и др. Например, можно указать, что в коллективной монографии

M. Bronstein (ed.) «Cushing's syndrome» (2011) в разделе «Физиология и патология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы» содержатся ссылки на результаты исследований 179 авторов, занимавшихся этими проблемами в течение последнего времени.

Результаты изучения роли надпочечных желез в организме, их физиологии и патофизиологии, гормонов, механизмов их действия, регуляции секреции будут, безусловно, неполными без освещения исследований отечественных ученых — В.В. Подвысоцкого, А.В. Репрева, А.А. Богомольца, В.П. Комиссаренко, Н.Б. Медведевой, Н.А. Юдина, Е.А. Васюковой, В.Г. Баранова и др., что будет содержанием следующего сообщения.

Во второй половине XX — начале XXI ст. были с максимальной полнотой сформулированы современные представления о надпочечных железах: их морфо-функциональные характеристики, особенности гормональной секреции и виды продуцируемых гормонов, роль в процессах нейрогормональной регуляции и жизнеобеспечении почти всех процессов, протекающих в человеческом организме. На этой основе достигнуты большие успехи в изучении и реализации практических подходов к различным формам адренопатологии: выяснен патогенез известных и открыт ряд новых заболеваний надпочечников, разработаны современные схемы диагностики, предложены эффективные методы лечения, но это уже совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Buckley T. In: The Iliad: Bohn, 1851:389-90.
2. Papadakis M, Manios A, Schoretsanitis G, Trompoukis C. Landmarks in the history of adrenal surgery. *HORMONES* 2016, 15(1):136-41.
3. Wenham GJ. The Book of Leviticus. Michigan: Wm. B. Eerdmans Publishing, 1973:376.
4. Greenblatt R. Search the Scriptures. Philadelphia: J.P. Lippincott, 1977:45-8.
5. Kühn C. Claudii Galeni Opera Omnia. Leipzig: Knobloch, 1821:779.
6. Goss C. An anatomy of veins and arteries by Galen of Pergamon. *Anatomical Records*. 1961 Dec;141(4):355-66.
7. Rolleston H. The endocrine organs in the health and disease. Oxford: Oxford University Press, 1936:521.
8. Carmichael SW. The history of the adrenal medulla. *Rev Neurosci*. 1989 Jan-Mar;2(2):83-100.
9. Eustachius B. Opuscula anatomica de renum structura, efficio et administratione, Vicentius Luchinus, Ch. VI. Venice: 1564.
10. Lenard A. The history of research of the adrenals 1563-1900. *J History Med Allied*. 1951;6:496-505.
11. Lancisius J, Gonzague F. Tabulae anatomicae clarissimi viri Bartolomaei Eustachii quas a tenebris tandem vindicatas. Rome: 1714.
12. Leoutsakos B, Leoutstakos A. The adrenal glands: a brief historical perspective. *Hormones*. 2008;7(4):334-6.

Лекції

13. Piccolomini A. Anatomical praelectiones explicantes mirificam corporis humani fabricam. Rome: B. Bonfadinus, 1568.
14. DuLaurens A. Historia anatomica humani corporis et singularum eius partium multis controversijs observationibus illustrata. Paris: M. Orry, 1640.
15. Riolan J. Opera Omnia. Paris: Ex officina Plantiniana, 1610.
16. Casserius J. Tabulae Anatomice LXXVIII. Venice: Deuchinus, 1627.
17. Spiedhel van de A. Die humani corporis fabrica libri tabulis aeri incisus exomati. Opus post humanum. Venice: 1627.
18. Vesling J. Syntagma Anatomicum. Padova: P. Frambottos, 1651.
19. Bartholin C. Institutiones anatomicae corporis humani utriusque sexus historiam a declaratione exhibentes. Leyden: Gossleria, 1632.
20. Riolan J. Antropographia. Ex propriis et novis observationibus collecta concinnata. Paris: 1625.
21. Molinetti A. Dissertationes anatomico-pathologicae quibus humani corporis partes accuratissime describuntur morbi quique singulas divexantes explicantur. Venice: P. Ballconius, 1675.
22. Wharton T. Adenographia: sive Glandularum Totius Corporis Descriptio. London: Typis J.G. Impensis Authoris, 1656.
23. Welsch C. Examen renum succenturiatorum de corpore humaniano. Lipsiae: 1691.
24. Winslow J. Exposition anatomique de la structure du corps humain. Paris: G Desprez a. J Desessatz, 1723.
25. Galliaud J. Notice sur les glandes surrenales, suivie d'un discours prononcé sur le même sujet de Montesquieu en 1718. Ann Clin Med De Montpellier. 1819.
26. Biedel A. The internal secretory organs: their physiology and pathology. New York: W Wood, 1913:446.
27. Valsalva A. Opera Dissertatio Anatomica tertia. Venetiis: F. Pitteri, 1740.
28. Morgagni J. Epistularum anatomicarum 22 ad scripta pertinentium celeberrimi viri. A M Valsalva. Venice: 1740.
29. von Haller A. Elementa physiologiae corporis humani. Bernae: sumptibus Societatis Typographicae, 1765.
30. Cuvier G. Leçons sur Anatomie comparée. Paris: Baudouin Imprimeur de l'Institut, 1805.
31. Meckel J. Handbook of General Descriptive Anatomy and Pathological Anatomy. Leipzig: 1832.
32. Nagel N. Über die Structur der Nebennieren. Muller Arch (Anat Physiol Wiss Med). 1836:365-83.
33. Home E. Lectures on comparative anatomy. London: Longman Res Home. Brown a. Green. 1828;5:259.
34. Kölliker A. Handbuch der Braunschweig Gewebelehre der Menschen. Leipzig: Engelmann, 1852.
35. Henle F. Allgemeine Anatomie des Menschen. Leipzig: 1841.
36. Goodsir J. On the supra-renal, thymus and thyroid bodies. Philosoph Transact Royal Soc. 1846;136:633-41.
37. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. London: S. Highley, 1855:39.
38. Shumacker H. The early history of the adrenal glands. Bull Inst Hist Med. 1936;4:39-46.
39. Brown-Sequard Ch. Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. CR Acad Sci Paris. 1856;43:422-5.
40. Vulpian E. Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrenales. CR Acad Sci Paris. 1856;43:663-5.
41. Schaefer A. The hormones which are contained in animal extracts: their physiological effects. Pharm J. 1907;79:670-4.
42. Shaefer E. Oliver-Shurpey Lectures on the present condition of our knowledge regarding functions of the suprarenal capsules. Br Med J. 1908;2:1281.
43. Abel J Crawford A. On the blood-pressure raising constituent of the suprarenal capsule. John Hopkins Bull. 1897;8:151-7.
44. Szymonowicz L, Cybulski N. Die Function der Nebenniere. Pflüger's Arch. Ges. Physiol. 1896;64:97-164.
45. Wheeler T, Vincent S. The question as to the relative importance to life of cortex and medulla of the adrenal bodies. Trans Royal Soc Can. 1917;11:125-7.
46. Borell M. Setting the standards for a new science: Edward Schaefer and endocrinology. Med. History. 1978;22:282-90.
47. Hartman F, Brownell K. The adrenal gland. Philadelphia: Lea a. Febiger, 1949: 581.
48. Cannon W. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. New York London: D Appleton a. Co, 1922:338.
49. Osler W. Case of Addison disease — death during treatment with suprarenal extract. Bull John Hopkins Hosp. 1896;7:208-9.
50. Osler W. On six cases of Addison disease with the report of a case greatly benefited by the use of the suprarenal cortical extract. Int Med Magazine. 1896;5:3-11.
51. Kinnicut F. The therapeutics of the internal secretion. Am J Med. 1897;114:1-23.
52. Rogoff A, Steward G. The influence of adrenal extracts on the survival of adrenalectomized dogs. Science. 1927;66:327-8.
53. Pfiffner J, Swingle W. The preparation of the active extract of the suprarenal cortex. Anat Research. 1929;44:225-8.
54. Hartman F, Macarthur C, Hartman W. A substance which prolongs the life of the adrenalectomized cats. Proc Soc Exper Biol Med. 1927;25:69-70.
55. Kendall E, Mason H, Myers C. A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. J Biol Chem. 1936;114:613-31.
56. Hench P, Slocumb C, Kendall E. The effect of adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) on the acute phase of rheumatic fever. Proc Mayo Clin. 1949;24:277-97.
57. Grollman A. Physiological and chemical studies of the adrenal cortical hormone. Symp Quant Biol. 1937;5:313-22.
58. Reichstein T, Euw J. Über Bestandteile der Nebennierenrinde: Isolierung der Substanzen Q (desoxycorticosterone) und R sowie weitere Stoffe. Helv Chim Acta. 1938;21:197-210.
59. Saenger A. Discovery of the wonder drug: From caves to cortisone. Clin Chem. 2010;8:1349-50.
60. Simpson S, Tait J. Recent progress in method of isolation, chemistry and physiology of aldosterone. Recent Progr Hormone Res. 1955;11:183-210.
61. Thorn G. The adrenal cortex 1. Historical aspects. II. Clinical consideration. John Hopkins Med J. 1968;123:49-77.
62. Loeb R. The effect of sodium chloride on the treatment of a patient with Addison's disease. Proc Soc Exper Biol Med. 1933;30:808-12.
63. Harrop J. The influence of the adrenal cortex upon the distribution of body water. Bull Johns Hopkins Hosp. 1936;59:11-24.
64. Smith P. General physiology of the anterior hypophysis. JAMA. 1935;104:548-53.
65. Smith P. Hypophysectomy and replacement therapy in the rat. Am J Anat. 1930; 45:205-74.
66. Collip J, Anderson E, Thompson D. The adrenotropic hormone of the anterior pituitary lobe. Lancet. 1933;2:347-8.
67. Li Chon Hao, Simpson M. Adrenocorticotrophic hormone. J Biol Chem. 1943; 149:413-24.
68. Sayers G, White A, Long C. Preparation and properties of pituitary adrenocorticotrophic hormone. J Biol Chem. 1943;149:425-36.
69. Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism). Bull John Hopkins Hosp. 1932;50:137-95.
70. Selye H. Stress syndrome. A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature. 1936;138(3479):32.
71. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J Clin Endocrinol Metab. 1946;6:117-230.
72. Arnold J. Ein Beitrag zu der feineren structure und dem chemismus der nebennieren. Virchows Arch Pathol Anat Physiol. 1866;39:64-117.
73. Krieger D. Factors influencing the circadian periodicity of ACTH and corticosteroids. Med Clin North Am. 1978;62:251-9.
74. Keller-Wood M, Dallman M. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocr Rev. 1984;5:1-84.
75. Winter J. Adrenal cortex. London: Butterworth a Co, 1985:283.
76. Chrousos G. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotrophin releasing hormone perspective. Endocr Metab Clin North Am. 1992;21:833-58.
77. Sawchenko P, Li H, Ericsson A. Circuit and mechanisms governing hypothalamic response to stress: a tale of new paradigms. Prog Brain Res. 2000;122: 61-78.
78. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. Dialogues in clinical neuroscience. 2006;8(4):383-95.

(Надійшло до редакції 12.04.2018 р.)