

Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

История открытия околощитовидных желез, и их роль в организме

В настоящее время околощитовидные железы признаны жизненно важным органом у человека. Вместе с тем путь к этому осознанию был долгим, а установление связи между патологическими состояниями околощитовидных желез и их осложнениями проходило через множество ошибок и заблуждений. Понимание регуляции кальций-фосфорного обмена в организме и признание главной в нем роли паратиреоидного гормона (ПТГ) происходило медленно — на протяжении всего XIX и начала XX века. Несмотря на все большее количество наблюдений, подтверждавших развитие осложнений в результате гиперфункции околощитовидных желез или развития тетаний вследствие их удаления, основное звено этой взаимосвязи оставалось неустановленным на протяжении долгого времени. Ввиду уникальных анатомических особенностей околощитовидные железы были последними из обнаруженных эндокринных желез, что и явилось основной помехой в стремительном изучении их функциональных характеристик. Сегодня их структура и функции подробно описаны, проявления различных патологических состояний хорошо изучены, а возможности современной медицины позволяют проводить своевременную диагностику и лечение заболеваний. В обзоре представлена история открытия околощитовидных желез, освещены основные этапы изучения их роли в кальций-фосфорном обмене в частности и в организме в целом; также обсуждаются перспективы дальнейшего развития в этом направлении, проанализированы работы, посвященные эволюции в представлениях об их анатомических, физиологических и патологических особенностях.

Ключевые слова: история медицины, околощитовидные железы, паратгормон, первичный гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз.

(Для цитирования: Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А. История открытия околощитовидных желез, и их роль в организме. *Вестник РАМН.* 2019;74(1):35–43. doi: 10.15690/vramn1072)

35

Введение

В XIX в. наблюдался расцвет эндокринологии как клинической науки. Фундаментальные открытия в медицине, новые подходы к диагностике и лечению повышали интерес к изучению и этого молодого направления. В 1805 г. Жорж Кювье (Georges Cuvier, 1769–1832) описал мозговую и корковую структуры надпочечника [1]. Несколько позже, в 1822 г., Жан Луи Марк Алибер (Jean Louis Marc Alibert, 1768–1837) описал акромегалию [2], в 1838 г. Мартин Генрих Ратке (Martin Heinrich Rathke, 1793–1860) охарактеризовал структуру, как теперь называют, кисты кармана Ратке [3], а в 1860 г. Губерт фон Лущка (Hubert von Luschka,

1820–1875) — порталную систему гипофиза. В то же время большое внимание уделялось репродуктивной эндокринологии. Идея искусственного оплодотворения человека впервые была предложена Джоном Хантером (John Hunter, 1728–1793) в 1790 г. [4]. В 1824 г. Жан Луи Прево (Prevost, 1790–1850) и Жан Батист Дюма (Dumas, 1800–1884) описали процесс овуляции, а в 1826 г. Карл Эрнст фон Бэр (Karl Ernst von Baer, 1792–1876) открыл яйцеклетку млекопитающих.

В такой быстро развивающийся, захватывающий период научных открытий околощитовидным железам (ОЩЖ) уделялось незаслуженно мало внимания. Само их название и отсутствие к ним должного интереса обусловлено исходной убежденностью, что они являются придат-

N.G. Mokrysheva, J.A. Krupinova*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The History of the Discovery of Parathyroid Glands, and Their Role in the Body

Currently, the parathyroid glands (PG) are admitted as vital organs in humans. At the same time, the way to this acknowledgment was long and difficult, and the establishment of a link between the pathological conditions of the PG and their complications passed through many mistakes and errors. Understanding the regulation of calcium-phosphorus metabolism in the body and recognition of the main role of parathyroid hormone (PTH) in it was slow, throughout the XIX – early XX centuries. Despite the increasing number of observations confirming the development of complications because of hyperfunction of the PG or development of tetany due to their removal, the main link of this relationship remained unidentified for a long time. In view of the unique anatomical features of the PG, they were the last of the endocrine glands found, which the main obstacle was in the rapid study of their functional characteristics. Today, the structure and functions of the PG are described in detail, the manifestations of their various pathological conditions are well studied, and the capabilities of modern medicine allow timely diagnosis and treatment of diseases. The review describes the history of the discovery of the PG, highlights the main stages in the study of their role in calcium-phosphorus metabolism in particular and in the body as a whole, and discusses the prospects for further development in this direction. We analyzed the work devoted to the evolution in the notions of anatomical, physiological, pathological features of the PG.

Key words: history of medicine; parathyroid glands; parathyroid hormone; primary hyperparathyroidism; hypoparathyroidism.

(For citation: Mokrysheva NG, Krupinova JA. The History of the Discovery of Parathyroid Glands, and Their Role in the Body. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(1):35–43. doi: 10.15690/vramn1072)

ками щитовидной железы и в целом не имеют большого значения для организма.

Считается, что ОЩЖ — самый последний из открытых жизненно важных эндокринных органов у человека, несмотря на то, что клинические проявления их патологических состояний были описаны задолго до осознания причинно-следственной связи симптомов с их деятельностью. Так, в костях древних египтян и североамериканских индейцев, датируемых XI и VII веками до нашей эры, которые были обнаружены при археологических раскопках, уже находили изменения, характерные для такого широко известного в настоящее время заболевания, как фиброзно-кистозный остеит, или болезнь Реклингаузена [5, 6]. Другие патологические изменения костей, которые также можно трактовать в рамках осложнений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), встречаются с 1705 г., а с XIX в. клинические наблюдения становятся все более частыми [7].

Вместе с тем, несмотря на накопленный клинический опыт, роль ОЩЖ в организме была неясна вплоть до конца XIX в. Оглядываясь на теории ученых того времени, исследовавших ОЩЖ, можно с уверенностью сказать, что многие из них значительно замедляли открытие физиологии кальциевого обмена.

Общие сведения

Околощитовидные железы (от лат. *glandulae parathyroideae*) — железы внутренней секреции, которые являются важнейшими гуморальными регуляторами обмена кальция и фосфора в организме. В большинстве случаев у человека имеется 2 пары желез — верхняя и нижняя. В 13% случаев в популяции встречается более четырех ОЩЖ (описаны случаи, когда их число достигало 12), которые могут быть не только рудиментарными остатками нормально заложенных желез, но и истинными добавочными железами, расположенными отдельно от основных [8]. В норме они находятся на задней поверхности щитовидной железы: верхние — на уровне средней трети, нижние — на уровне нижней трети или у ее нижнего полюса, и отличаются цветом и консистенцией. Размеры неизменной ОЩЖ — от 3 до 6 мм в длину, от 2 до 4 мм в ширину, от 0,5 до 2 мм в толщину.

Паренхима ОЩЖ представлена железистой эпителиальной тканью, которая развивается между пятой и двенадцатой неделями гестации из клеточного материала выстилки глоточных карманов (верхние железы — из IV кармана, нижние — из III глоточного кармана), поэтому в литературе можно встретить обозначение ОЩЖ как IV и III. Тимус и нижние ОЩЖ имеют общее происхождение и вначале мигрируют совместно по направлению к грудной клетке, затем нижние отделяются и занимают свое нормальное положение (рис. 1). При нарушении эмбриогенеза отделение происходит несвоевременно, что приводит к эктопическому расположению ОЩЖ.

ОЩЖ синтезируют и секретируют в кровь паратиреоидный гормон (ПТГ), регулирующий кальций-фосфорный обмен в организме. Кальций является одним из важнейших элементов в жизнедеятельности человеческого организма. Его внеклеточная и внутриклеточная концентрация жестко регулируется и поддерживается в очень узком диапазоне для обеспечения функциональной активности многих систем организма. Гомеостаз кальция представляет собой сложно согласованную работу ОЩЖ, кишечника, почек и костной ткани. В 1963 г. Р. Грипп

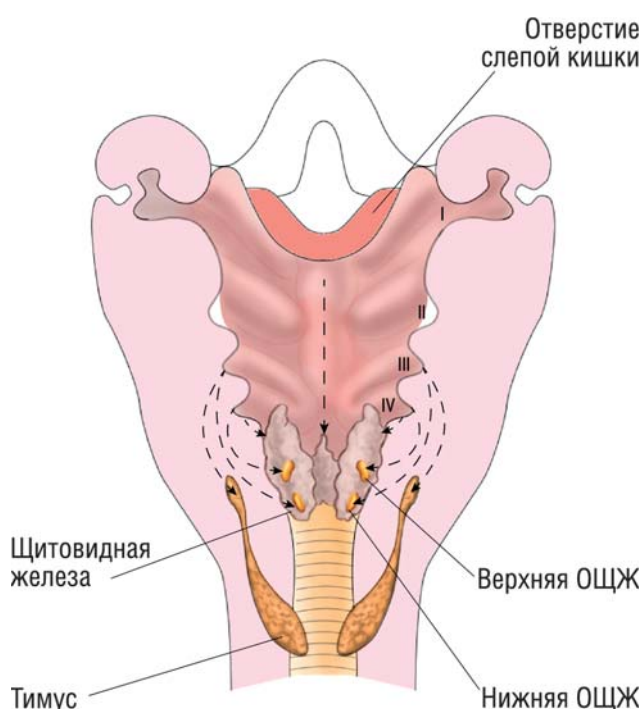


Рис. 1. Эмбриогенез околощитовидных желез. Схематичный вид сзади: отверстие слепой кишки и щитовидно-язычный проток

Примечание. ОЩЖ — околощитовидная железа. Пунктирные стрелки указывают миграцию околощитовидных желез вдоль передней стенки глотки. I–IV — глоточные карманы. ОЩЖ возникают в глоточных карманах и мигрируют в соответствующие места, как изображено пунктирными стрелками: миграция нижних ОЩЖ и тимуса из глоточного кармана III, миграция верхних ОЩЖ из глоточного кармана IV.

(R. Greer) во время проведения сравнительного анализа эндокринных желез выдвинул теорию о том, что ОЩЖ возникли 100 млн лет назад в результате эволюционного развития амфибий. Вследствие их миграции из богатой кальцием морской среды в среду, обедненную этим микроэлементом, возникла необходимость в механизмах гомеостаза кальция, что и привело к развитию ОЩЖ [9].

История открытия

История открытия ОЩЖ началась с работы аристократа Ричарда Оуэна (Richard Owen, 1804–1892) — одного из выдающихся ученых Англии того времени. В возрасте 23 лет, занимая должность куратора Музея естествознания Королевского колледжа хирургов Англии (Royal College of Surgeons), Оуэн принял предложение от Лондонского зоопарка исследовать тело умершего в ноябре 1849 г. индийского носорога. Так, после секционных исследований тела, продолжавшихся всю зиму 1849/1850 г., Ричард Оуэн обнаружил железу весом 8 г и описал ее как «небольшое компактное желтое железистое тело в шее носорога, прилегающее к щитовидной железе». Гистологическое исследования нового органа тогда не проводилось. Оуэн презентовал свою находку на собрании Зоологического общества в Лондоне 12 февраля 1852 г., а опубликовал работу лишь в 1862 г. в «Философских трудах Королевского общества» («Philosophical Transactions of the Royal Society» — научный журнал, издаваемый

Лондонским королевским обществом) [10]. Впервые обнаруженная ОЩЖ до сих пор хранится в коллекции Королевского колледжа хирургов в Лондоне (рис. 2), так же как и картина носорога, в чьем теле она была обнаружена [11]. Неслучайно знаком ассоциации эндокринных хирургов Франции сейчас является символический носорог, который держит скальпель и аденому ОЩЖ [12].

Помимо этого, эмбриолог Роберт Ремак (Robert Remak, 1815–1865) в 1855 и известный немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow, 1821–1902) в 1863 г., вероятнее всего, также обнаружили ОЩЖ во время исследования шейного отдела человека. Оба ученых отмечали различия между выявленными образованиями, тканью щитовидной железы, тимусом и лимфатическими узлами. Несмотря на проделанную работу, как сами ученые, так и все научное сообщество того времени не придавали большого значения этому открытию.

В 1852 г., в год презентации желез Оуэном, в Швеции (в Стокгольме) родился Ивар Виктор Сандстрем (Ivar Viktor Sandstrom, 1852–1889), который внес большой вклад в историю изучения этого органа. В 1877 г., будучи



Рис. 2. Фотография оригинального препарата индийского носорога, изготовленного сэром Ричардом Оуэном в 1849 г. [11]

Примечание. Т — щитовидная железа. Стрелкой обозначена околощитовидная железа.

в то время студентом-медиком и научным ассистентом профессора факультета анатомии Уппсальского университета Эдварда Класена, а также исполняющим обязанности прозектора, он обнаружил «эпителиальные тельца овальной формы, тесно прилегающие к задней поверхности долей щитовидной железы» у собак. В дальнейшем Сандстрем идентифицировал их у кошек, кроликов, быков и лошадей, а также в результате 50 человеческих аутопсий [13]. Он детально описал размер желез, их расположение и кровоснабжение, гистологические характеристики, а также дал название этим образованиям — «околощитовидные железы» (*glandulae parathyroideae*). Сандстрем, как и некоторые его современники, представлял ОЩЖ лишь участками малодифференцированной паренхимы щитовидной железы, еще не претерпевшей соответствующих изменений в процессе онтогенеза. На момент открытия он не имел представления об их патофизиологии.

В надежде получить международное признание, Сандстрем перевел свою оригинальную работу для публикации в одном из наиболее известных и престижных немецких журналов того времени — «*Rudolf Virchow's Journal*» [14]. Отказ Вирхова опубликовать статью из-за большого объема (30 страниц) стал для автора большим разочарованием. При этом многие считают истинную причину отказа иной.

В 1880 г. его работа все же была опубликована, но в менее престижном шведском журнале «*Uppsala Läkaresällningens Förhandlingar*», и в течение нескольких лет оставалась без внимания. В статье Сандстрем пишет: «Почти три года назад я обнаружил на щитовидной железе собаки небольшой орган, едва больше, чем семя конопли. Он был заключен в ту же соединительную ткань, что и щитовидная железа, но отличался от нее более светлым цветом. Гистологическое исследование показало, что этот орган полностью отличается от ткани щитовидной железы» [15]. Несмотря на отсутствие большого интереса научной общественности к его открытию, в 1880 г. Сандстрем был приглашен в Стокгольм на встречу Скандинавского общества естественных наук. В ходе выступления он описал размер, форму, цвет, кровоснабжение и гистологическую картину нормальной околощитовидной железы, однако был разочарован реакцией на свое открытие, назвав встречу «большим скандинавским обманом». Со временем Сандстрем становился все более подавленным и, страдая от частых приступов депрессии и других психиатрических проблем, 2 июня 1889 г. в возрасте 37 лет покончил с собой. Сейчас по праву считается, что именно он открыл последний из известных человеческих органов, дав железе первое подробное описание, равно как и термин «околощитовидные железы».

Взаимосвязь околощитовидных желез и тетании

Хотя анатомия ОЩЖ была уже достаточно хорошо описана, их физиология оставалась неясной еще длительное время. При этом описания клинических проявлений гипопаратиреоза встречались уже нередко. Так, тетания у детей описана Джоном Кларком (John Clarke) в 1815 г. [16], спазм голосовой щели — Джорджем Келли (George Kellie) в 1816 г.; термин «тетания» ввел Люсьен Корвисард (Lucien Corvisart, 1824–1882) в 1852 г. [17], симптом Труссо (Арман Труссо; Armand Trousseau, 1801–1865) описан в 1861 г. [18], а симптом Хвостека (Франтишек Хвостек; Frantisek Chvostek, 1835–1884) — в 1876 г. [19]. Проявление

ния так называемого симптома столбняка, наблюдавшегося у пациента после тиреоидэктомии, выполненной Теодором Билрортом (Theodor Billroth, 1829–1894), впервые описал Антон Вольфер (Anton Wolfer, 1850–1917) в 1880 г. Возникновение судорог он объяснял следствием «мозговой гиперемии», развившейся у больных после удаления щитовидной железы [20]. Это предположение послужило толчком к рождению теории детоксикации, которая подразумевала, что причиной судорог становится избыточное содержание токсинов, не выводимых из кровотока, в случае удаления щитовидной железы [21].

Первым, кто доказал связь развития судорог с отсутствием ОЩЖ, стал Евгений Глей (Eugene Gley, 1857–1930) — профессор физиологии Парижского университета. Глей узнал об открытии Сандстрема из учебника анатомии «Die Anatomie des Kaninchens», опубликованного в 1884 г. [22], и, заинтересовавшись ОЩЖ, в 1891 г. начал исследовать их физиологию. При экспериментах на собаках Глей доказал, что приступы тетании развиваются после удаления «щитовидной железы совместно с железами, лежащими около щитовидной (которые обнаружил Сандстрем)» [23], а в дальнейшем установил, что такие же симптомы развиваются и в случае изолированного удаления ОЩЖ. Результаты своих работ Глей опубликовал в 15 статьях (с 1881 по 1897 г.) и стал одним из первых, кто оценил важность желез, рекомендовав хирургам избегать их повреждения во время тиреоидэктомии.

Вскоре после открытия Глея, в 1901 г. в Италии Гулио Вассале (Giulio Vassale, 1862–1913) и Франческо Дженерали (Francesco Generali) сделали еще одно наблюдение, которое в очередной раз продемонстрировало ценность органа. Экспериментально было показано, что при неповрежденной щитовидной железе удаление верхних и нижних ОЩЖ приводит к смерти животных вследствие развития паралитических и судорожных симптомов, при этом ученые так же, как и Глей, не связывали это с недостатком кальция [24]. В начале XX в. стало ясно, что удаление ОЩЖ, равно как и повреждение их кровоснабжения, приводит к развитию тетании. Это открытие позволило признать ОЩЖ жизненно важным органом, однако понимания их роли в гомеостазе кальция еще не было [12]. Вассале и Дженерали, как и многие ученые того времени, поддерживали теорию гуанидиновой интоксикации, согласно которой в отсутствие ОЩЖ токсин не выводится из организма, что приводит к развитию судорожного синдрома [25]. В сериях опубликованных статей того времени несколькими исследователями описано, что трансплантация ОЩЖ препятствовала развитию характерной нейромышечной симптоматики, развивавшейся у животных после паратиреоидэктомии [11, 26].

Дальнейшие работы, направленные на понимание роли кальция в организме, были сделаны в США в 1901 г. профессором биологии Университета Калифорнии Джейкобом Лоэбом (Jacob Loeb, 1859–1924). Он сообщал, что при опытах с изолированной мышцей лягушки, помещенной в солевой раствор, наблюдаются ее ритмичные сокращения, которые прекращались после добавления кальция в раствор. Так был сделан вывод о том, что этот микроэлемент предотвращает постоянные спастические сокращения мышц.

Первым, кто предположил тесную связь между ОЩЖ и кальцием стал в 1906 г. венский патологоанатом Джейкоб Эрдегейм (Jakob Erdheim, 1874–1937). Чуть позже, с 1909 г., с появлением возможности определять уровень кальция в крови патологоанатому Уильяму МакКаллуму (William MacCallum, 1874–1944) и химику Карлу Вогтлин

у (Carl Voegtlin, 1876–1960), работавшим вместе в медицинской школе Джона Хопкинса, окончательно удалось установить связь между ОЩЖ, кальцием и развитием судорог. В серии исследований, опубликованных между 1908 и 1917 гг., они показали, что послеоперационная тетания у собак сопровождалась гипокальциемией, которую возможно купировать путем введения солей кальция, в то время как выведение микроэлемента из крови с помощью диализа стимулирует развитие судорог [27–30]. Несмотря на убедительные клинические данные МакКаллума и Вогглина о значении кальция в развитии тетании, многие исследователи продолжали придерживаться теории о детоксикационной функции ОЩЖ в предупреждении развития судорог вплоть до начала 20-х годов XX в.

Так, в 1912 г. была опубликована статья Уильяма Фредерика Коха (William Frederick Koch, 1885–1967) «On the occurrence of methyl guanidine in the urine of parathyroidectomized animals», в которой причиной тетании у животных вследствие паратиреоидэктомии рассматривалась повышенная концентрация метилгуанидина. В 1914–1915 гг. Д. Патон (D. Paton) обнаружил, что его введение лабораторным животным вызывало симптомы, характерные для тетании, что в очередной раз убеждало в верности гуанидиновой теории. В 1924 г. Эдвард Альберт Шарпей-Шафер (Edward Albert Sharpey-Schafer, 1850–1935) писал: «В настоящее время принято считать, что околотитовидные железы не оказывают какого-либо влияния на кровь». Однако сам он придерживался мнения, что ОЩЖ секретируют биологически активное вещество, которое участвует в белковом метаболизме, в частности в метаболических процессах гуанидина.

Вместе с тем, основываясь на своих предположениях, МакКаллум с коллегами в противовес утверждали, «что околотитовидные железы контролируют кальций таким образом, что их удаление приводит к его резкому выведению из организма и лишает ткани данного элемента. Если предположение верно, возможно сравнить это состояние с панкреатическим диабетом, при котором нарушение метаболизма углеводов является следствием разрушения островков Лангерганса» [27]. Таким образом, МакКаллум был первым, кто предположил, что причиной послеоперационной тетании является низкий уровень кальция в крови, и приблизился к пониманию физиологии и роли ОЩЖ, а также взаимосвязи с кальций-фосфорным обменом.

Опухоли околотитовидных желез и понимание их клинической значимости

Профессор патологии Страсбургского университета Фредерик Даниель фон Реклингхаузен (Friedrich van Recklinghausen, 1833–1910) систематизировал данные о характерном поражении костей и представил их в 1891 г. Он описал клинические случаи пациентов с характерными для ПГПТ поражениями костной ткани [31] и, несмотря на то, что сам ученый заблуждался в причинно-следственной связи костных поражений и ОЩЖ, синдром был именован в его честь [7, 32]. В 1907 г. венский патологоанатом Джейкоб Эрдегейм сообщил, что у пациентов, умирающих от прогрессирующей костной болезни, часто выявляются увеличенные ОЩЖ [33]. Он так же, как и многие эксперты того времени, ошибочно предполагал, что развитие опухолей желез — это компенсаторные изменения в ответ на патологию костной ткани, в качестве лечения которых предлагал дополнительное

введение экстракта ОЩЖ. Несмотря на обоснованное мнение профессора Фридриха Шлягенхофера (Friedrich Schlagenhauser, 1866–1930), предположившего, что первичным звеном костных изменений является опухоль ОЩЖ, его идея удалить опухоль не была поддержана [12]. Шлягенхофер описал двух пациентов с тяжелыми костными поражениями, у которых была обнаружена одна аденома железы, которую он рекомендовал удалить [34].

Обширная работа, посвященная гиперпаратиреозу, была выполнена Фуллером Олбрайтом (Fuller Albright, 1900–1969) в 1930-х годах. Он описал гиперплазию ОЩЖ и дифференциальную разницу между первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом [35–37]. Олбрайт и его команда в 1942 г. также описали псевдогиперпаратиреоз.

Время от времени появлялись пациенты с двумя и более опухолями эндокринных желез. В 1953 г. Л. Андердал (L. Underdahl) из клиники Майо совместно с коллегами первыми описали 8 больных с сочетанием аденомы гипофиза, ОЩЖ и островковых клеток поджелудочной железы [38]. Важной вехой в изучении паратиреоидной патологии явилось открытие профессора Колумбийского университета П. Вермера (P. Wegmer), который в 1954 г. описал пациента с сочетанием опухолей ОЩЖ, гипофиза, поджелудочной железы и коркового слоя надпочечника и обосновал доминантный тип наследования данного симптомокомплекса [39]. С различной частотой и в различных комбинациях в него входили еще около 20 нейроэндокринных опухолей. Вермер назвал этот синдром «множественный эндокринный аденоматоз», но в настоящее время его называют синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. В 1961 г. Сиппл (J.H. Sipple) впервые описал синдром, сочетающий феохромоцитому, медуллярную карциному щитовидной железы и аденому ОЩЖ, который сейчас именуют синдромом множественных эндокринных неоплазий 2А типа [40, 41]. Эти открытия способствовали более глубокому пониманию патогенеза наследственных форм гиперпаратиреоза, что повлияло в дальнейшем на тактику хирургического лечения данной группы пациентов.

Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза

В 1910 г. Альберт Окснер (Albert Oxner) и Ральф Томпсон (Ralph Thompson) в своем учебнике под названием «Thyroid and parathyroid glands» сообщили о том, что во время операции и дальнейшего гистологического исследования были обнаружены единичные опухоли ОЩЖ. К этому моменту многие исследователи выявляли их у пациентов с кистозно-фиброзной остеодистрофией, однако впервые осознанное и целенаправленное удаление опухоли ОЩЖ с целью лечения болезни Реклингхаузена было произведено только в 1925 г. австрийским хирургом Феликсом Мандлем (Felix Mandl, 1892–1957) из Университетской хирургической клиники Вены [42]. Пациентом стал 34-летний Альберт Джейн (Albert Jahne), работающий троллейбусным проводником в Вене, у которого в течение 5 лет (с 1919 г.) наблюдались прогрессирующая слабость в нижних конечностях, быстрая утомляемость, сильные боли в костях, что мешало ему работать и ограничивало самостоятельное передвижение. У пациента была выявлена гиперкальциемия, а в результате рентгенологического исследования обнаружены кистозные

изменения в тазовых и бедренных костях. Поддерживая предположение Эрдгейма о том, что костные поражения являются первопричиной, Мандл вначале назначил Альберту таблетки ПТГ «parathyroidin tablets», позже описанные Джеймсом Коллипом (James Bertram Collip, 1892–1965) как концентрированный препарат ПТГ [43]. Состояние пациента ухудшилось, и 12 декабря 1924 г. произошел перелом левой бедренной кости. Продолжая придерживаться той же теории, Мандл произвел подсадку четырех нормальных ОЩЖ (от человека) в живот Альберта, однако состояние пациента прогрессивно ухудшалось. После безуспешного лечения была предпринята отчаянная попытка диаметрально противоположного по сути лечения — удаление опухоли ОЩЖ. Знаменательная операция была проведена 30 июля 1925 г.: Мандл удалил нижнюю левую (размером 2,1×1,5×1,2 см) ОЩЖ, а во время операции он идентифицировал также три нормальные железы. По описанию гистологического исследования удаленной ОЩЖ, опухоль, вероятнее всего, соответствовала так называемой «атипичной аденоме с неопределенным злокачественным потенциалом» [44]. В послеоперационном периоде состояние Альберта значительно улучшалось, и в октябре того же года он уже мог самостоятельно передвигаться с помощью дополнительной опоры (трости) [45]. 4 декабря 1925 г. Мандл представил клинический случай Альберта на научной конференции Медицинской ассоциации в Вене. По данным сравнительных рентгенограмм костей, спустя 4 месяца после операции зафиксировано значительное улучшение в виде заживления ранее поврежденных участков костей и увеличения их плотности в целом, и к маю 1926 г. Альберта окончательно перестали беспокоить боли в костях. Он чувствовал себя хорошо в течение последующих шести лет, пока не развился рецидив ПГПТ (рецидив мочекаменной болезни, возобновление выраженных болей в костях). Мандл повторно оперировал пациента, но не обнаружил патологии. Состояние пациента постепенно ухудшалось, и он скончался в феврале 1936 г. Несмотря на неудачный исход, представленный клинический случай положил начало целенаправленному хирургическому лечению ПГПТ путем удаления пораженной ОЩЖ.

Наиболее обширная работа, посвященная гиперпаратиреозу, была представлена Фуллером Олбрайтом, президентом Американской ассоциации эндокринологов, в 1930-х годах. В данном случае необходимо упомянуть капитана Чарльза Мартелли (Charles Martell), который стал известным клиническим примером пациента с ПГПТ, описанным Олбрайтом. Мартелл был офицером военно-морского флота США на войне 1914–1918 гг. К 1919 г. коллеги начали замечать, что его грудь стала похожа на грудь голубя. Мартелл отмечал плохое самочувствие, слабость, появление камней в моче, а после небольшой травмы — перелом надколенника. Спустя несколько месяцев, вернувшись на службу, он сильно повредил второе колено, а впоследствии был диагностирован перелом второго надколенника, что дало Олбрайту основание предположить у капитана системное поражение скелета [11].

В дальнейшем у Мартелла выявили выраженную гиперкальциемию, в связи с чем он был направлен в Генеральский госпиталь в Массачусетсе. Доктора Черчилль (Churchill) и Коуп (Cope) шесть раз потерпели неудачу при поиске опухоли ОЩЖ во время хирургических вмешательств. В седьмой раз им все-таки удалось обнаружить опухоль в средостении, однако капитан Мартелл скончался [46].

Со временем число успешных операций по поводу ПГПТ постоянно увеличивалось. Хирургические вмешательства стали выполняться в США (к 1931 г. проведено 20 операций), Европе, СССР, однако ввиду редкости заболевания в то время, опыт лечения ПГПТ накапливался медленно, и к 1950 г. насчитывалось лишь несколько хирургов, имевших опыт проведения паратиреоидэктомии [12]. Переосмысление масштабов распространенности болезни пришлось на 70-е годы XX столетия, когда в стандартное обследование всех амбулаторных и стационарных пациентов (в США и в Европе) был включен биохимический анализ крови. В результате этого новшества выявлено много новых случаев ПГПТ, и таким образом заболевание вышло из категории редких [7, 47]. На сегодняшний день патология ОЩЖ, а именно ПГПТ, является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний наряду с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы.

Синтез паратиреоидного гормона

Когда механизмы развития послеоперационной тетании вследствие гипопаратиреоза были раскрыты, возникла проблема производства экстракта ОЩЖ и улучшения его стабильности. В 1909 г. Беркли (Berkeley) и Бие (Beebe) первыми продемонстрировали облегчение симптомов гипокальциемии после введения бычьего экстракта ОЩЖ, однако эффект был непродолжительным. Работа над улучшением его качества осуществлялась двумя независимыми исследователями — Адольфом Хэнсоном (Aldolf Hanson, 1888–1959) из Миннесоты (США) и Джеймсом Коллипом из Эдмонта (Канада). Методы, используемые и Хэнсомом, и Коллипом, были схожими: железы обрабатывали разбавленной соляной кислотой, далее полученный концентрат выпаривали и доводили до нейтральной pH. Хэнсон, ведущий частную практику в небольшом городе, опубликовал результаты своей работы в журнале «Military Surgeon» в 1923 г., оставшиеся в то время почти без внимания [48]. В свою очередь Коллип, являясь профессором биохимии и уже широкоизвестным ученым того времени, опубликовал свои результаты двумя годами позднее в журнале «Journal of Biological Chemistry» и получил признание за это открытие, несмотря на более раннюю публикацию Хэнсона [43]. Справедливо ради надо отметить, что публикация Коллипа представляет собой более тщательную, систематизированную работу, ярко демонстрирующую противосудорожный эффект препарата с соответствующими изменениями уровня кальция в сыворотке крови, которая показала наличие корреляции между уровнем кальция и количеством введенного гормона. В своей работе он также отметил вклад Хэнсона в развитие этого направления и в конце статьи написал: «Попытка Хэнсона в изготовлении активного экстракта заслуживает большой похвалы». Хэнсон, который запатентовал свою вытяжку и пытался получать за это прибыль, в конечном счете передал все права Смитсоновскому институту (Патент США «Экстракт околощитовидной железы и процесс его получения» № 1.890.851) [13]. Коллип же продолжил работу над совершенствованием экстракта ОЩЖ в тесном сотрудничестве с фармацевтическими компаниями [49]. Еще одной важной заслугой Хэнсона и Коллипа представляется возможность окончательно отказаться от детоксикационной теории в предупреждении тетании. Безусловно, Коллип — более известен благодаря участию в работе по повышению ка-

чества синтезируемого инсулина, однако его роль в разработке экстракта ПТГ важна в равной степени.

Вместе с тем в методе производства синтетического паратиреоидного гормона существовала проблема: в результате расщепления большого полипептида помимо основного действующего вещества получалось множество биологически активных продуктов, которые по-своему воздействовали на организм. Спустя 35 лет после работы Коллипа, Аурбах (Aurbach), а затем Расмуссен (Rasmussen) и Крейг (Craig) в 1959 г. решили эту проблему. Учитывая нежелательные побочные эффекты получаемых в ходе синтеза веществ, они удалили ненужные полипептиды из раствора. В дальнейшем две независимые группы исследователей определили структуру ПТГ у быка и человека путем техники секвенирования. Основываясь на расшифрованной аминокислотной последовательности, был сделан вывод о том, что первых 34 аминокислот достаточно для выполнения биологического эффекта всего гормона [50–53]. Впоследствии синтезированы сначала бычий, а затем и человеческий фрагменты ПТГ (1–34) [54, 55]. Биологическая активность очищенного природного пептида и синтетической аминоконцевой последовательности были схожими, что было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo*.

В 1974 г. под руководством Хью Нилла в г. Бостоне синтезирован активный фрагмент генно-инженерного человеческого ПТГ (1–34). В том же году начались первые клинические исследования синтетической молекулы. Было показано, что прерывистое введение ПТГ стимулирует рост костной ткани, улучшает микроархитектонику и прочность кости, снижает риск переломов. В 2002 г. ПТГ (1–34) одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для терапии постменопаузального остеопороза, а также остеопороза у мужчин. Установлено, что фармакокинетика ПТГ (1–34) и короткий период действия препарата требуют для поддержания стабильного профиля кальциемии многократных инъекций в течение суток, а также присоединения препаратов кальция и витамина D [56]. Проводились исследования по применению ПТГ (1–34) у пациентов с гипопаратиреозом при помощи метода постоянной подкожной инфузии препарата с использованием инсулиновых помп. Однако ПТГ (1–34) не был зарегистрирован для лечения хронического гипопаратиреоза, несмотря на полный спектр биологической активности.

В дальнейшем был синтезирован полноразмерный рекомбинантный человеческий ПТГ (1–84), который в 2015 г. зарегистрирован FDA для лечения гипопаратиреоза. ПТГ (1–84) остается единственным препаратом, зарегистрированным по данному показанию. Лечение ПТГ (1–84) на данный момент рассматривается только для больных с наиболее тяжелым течением гипопаратиреоза, с отсутствием компенсации на фоне применения стандартной терапии препаратами кальция и витамина D или с развитием осложнений данного лечения. Остается надеяться, что в будущем патогенетическая терапия недостаточности ПТГ будет более доступна, и врачи во всем мире получат возможность более качественной компенсации состояния больных гипопаратиреозом.

Механизмы, по которым ПТГ регулирует обмен кальция и фосфора в организме, также раскрывались очень медленно. Так, Исидор Гринвальд (Isidore Greenwald, 1887–1976) определил фосфатурическое действие ПТГ в 1911 г. [57], в то время как Н. Барнико (N. Barnicot)

в 1948 г. отметил его резорбтивное влияние на кости [58]. В том же 1948 г. И. Джаханом (I. Jahan) и Р. Питтом (R. Pilts) было описано снижение реабсорбции кальция в почках [59]. Прошло еще 10 лет перед тем, как Р. Талмаге (R. Talmage) и Д. Эллиотт (J. Elliott) обнаружили эффект повышения всасывания кальция в тонком кишечнике [60]. Эффективность назначения витамина D после паратиреоидэктомии была зафиксирована Хэнсоном в 1935 г. [4]. В 1962 г. обнаружен новый гормон — кальцитонин, и первоначально считалось, что он секретируется ОЩЖ, а его физиология стала ясной уже позже [61].

Лабораторная диагностика паратиреоидного гормона

Во время фундаментальных открытий Хэнсона и Коллипа лабораторные тесты для определения уровня ПТГ оставались очень неточными, что препятствовало их широкому применению. Одной из важных вех в истории изучения ОЩЖ является разработка радиоиммунного метода определения ПТГ американскими учеными Соломоном Берсоном (Solomon Berson, 1918–1972) и Розалин Ялов (Rosalyn Yalow, 1921–2011) в 1963 г., что вызвало революцию в осознании масштабыности существующей проблемы [62]. Ввиду значимости этого открытия исследователь Розалин получила Нобелевскую премию в 1977 г. «За развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов» [63]. Улучшение методик определения кальция и ПТГ в крови открыло новые возможности в понимании метаболических нарушений, связанных с этим важным ионом. Число пациентов с диагнозом ПГПТ, в том числе с бессимптомным течением заболевания, значительно увеличилось. Вместе с тем методы диагностики были еще недостаточно точными, что приводило к путанице в выявлении причин гиперкальциемии у отдельных пациентов [25].

Большие успехи в фундаментальных областях представили методы, которые помогли ускорить прогресс в исследовании ПТГ. В начале 1970-х годов прорывы в молекулярной биологии достигли кульминации в разработке технологии рекомбинантной ДНК, которая позволила вывести полипептидную последовательность из нуклеотидной через анализ комплементарной ДНК, то есть обратную копию мРНК для белка. Эта возможность позволила полностью расшифровать последовательность аминокислот в молекуле ПТГ и всех его изоформам, клонировать его ген и ген его рецептора, что послужило толчком к дальнейшему исследованию кальций-фосфорного обмена.

Трансплантация околощитовидных желез и перспективы лечения

Трансплантация ОЩЖ для лечения их недостаточности занимала умы исследователей в течение последних десятилетий, однако до сих пор не достигнуто существенных результатов. Первая трансплантация ткани ОЩЖ была выполнена Шифтом (Schift) и Хорсли (Horsley)

в 1885 г. В 1892 г. ученик Бильрота — Антон фон Айзельсберг (Anton von Eiselsberg, 1860–1939) — пересадил ткань щитовидной и околощитовидных желез в предбрюшинное пространство кошек и продемонстрировал отсутствие развития судорог.

На сегодняшний день существует несколько видов трансплантации ОЩЖ. Аутоотрансплантация применяется при пересадке собственных желез пациента во время операции. Аллотрансплантация — пересадка желез донора — ограничена из-за необходимости использования иммуносупрессивной терапии. Пересадка от животных (ксенотрансплантация) в настоящий момент не используется.

Перспективным представляется получение клеток ОЩЖ (паратироцитов) с помощью клеточных технологий. В 2009 г. Е. Бинэм (E. Bingham) проведено исследование, целью которого было получение культуры клеток паратироцитов из эмбриональных стволовых клеток человека. В культуре клеток получены паратироциты, способные продуцировать ПТГ. Вудс Игнатоски (Woods Ignatoski) из Университета Мичигана (США) в 2011 г. опубликовал результаты исследования, посвященного дифференцировке клеток-предшественников паратироцитов из ткани тимуса в клетки, способные синтезировать ПТГ и реагировать на содержание уровня кальция в окружающей среде.

Заключение

Понимание регуляции кальций-фосфорного обмена в организме и осознание главной в нем роли ПТГ происходило медленно, в течение XIX и начала XX в. Достижения в анатомии, физиологии, медицине, хирургии и биохимии внесли свой вклад в развитие эффективных методов диагностики и лечения, которые используются и сегодня. В настоящее время изучение спектра органических нарушений при поражениях ОЩЖ и разработка диагностических и лечебных методик не ограничиваются участием только сообщества эндокринологов, но и привлекают все большее внимание смежных специалистов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Публикация настоящей работы поддержана государственным заданием «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисковой работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Medvei VC. *A history of endocrinology*. Dordrecht: Springer; 1982. doi: 10.1007/978-94-009-7304-6.
2. Alibert JL. [*Précis théorique et pratique sur les maladies de la peau*. (In French).] Paris: Caille et Ravier; 1822. 317 p.

3. Rathke MH. [*Entwicklungsgeschichte der Natter (Coluber natrix)*. (In German).] Königsberg: Bornträger; 1839. doi: 10.5962/bhl.title.5115.
4. Kalra S, Baruah MP, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):320–322. doi: 10.4103/2230-8210.109703.
5. Cook M, Molto E, Anderson C. Possible case of hyperparathyroidism in a Roman period skeleton from the Dakhleh Oasis, Egypt, diagnosed using bone histomorphometry. *Am J Phys Anthropol.* 1988;75(1):23–30. doi: 10.1002/ajpa.1330750104.
6. Denninger HS. Osteitis fibrosa in a skeleton of a prehistoric American Indian. *Arch Path.* 1931;(11):939–947.
7. Макаров И.В. *Гиперпаратиреоз. Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов.* — Самара: Офор; 2014. — С. 4–7. [Makarov IV. *Giperparatireoz. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya internov, klinicheskikh ordinatorov, vrachei obshchei praktiki, endokrinologov i khirurgov.* Samara: Ofort; 2014. pp. 4–7. (In Russ).]
8. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N18–23.
9. Greep RO. *Parathyroid hormone.* In: von Euler US, Heller H, editors. *Comparative endocrinology.* Vol. 1. New York: Academic Press; 1963. pp. 325–370.
10. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros. *Trans Zool Soc Lond.* 1862;4(2):31–58.
11. Taylor S. Hyperparathyroidism: retrospect and prospect. *Ann R Coll Surg Engl.* 1976;58(4):255–265.
12. Черенько С.М. *Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения.* — Киев: Экспресс-полиграф; 2011. — С. 7–13. [Cheren'ko SM. *Pervichnyi giperparatireoz: osnovy patogeneza, diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya.* Kiev: Ekspress-poligraf; 2011. pp. 7–13. (In Russ).]
13. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(5):801–807. doi: 10.1016/0272-6386(95)90447-6.
14. Johansson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Ups J Med Sci.* 2015;120(2):72–77. doi: 10.3109/03009734.2015.1027426.
15. Sandström I. [On a new gland in man and fellow animals. (In Swedish).] *Uppsala Laekarefoeren Foerh.* 1880;(15):441–471.
16. Clarke J. *Commentaries on some of the most important diseases of children.* Part 1. London: Longman & Co; 1815. pp. 86–97.
17. Corvisart FR. [*De la contracture des extrémités ou tétanie.* (In French).] Paris; 1852.
18. Trousseau A. [*Clinique medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris.* (In French).] Paris: JB Bailliere et fils; 1861. pp. 112–114.
19. Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B. The history of the parathyroid glands. *Hormones (Athens).* 2011;10(1):80–84. doi: 10.14310/horm.2002.1297.
20. Organ CH Jr. The history of parathyroid surgery, 1850-1996: the Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture. *J Am Coll Surg.* 2000;191(3):284–299. doi: 10.1016/S1072-7515(00)00347-1.
21. Hackett DA, Kauffman GL Jr. Historical perspective of parathyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(4):689–700. doi: 10.1016/j.otc.2004.02.003.
22. Krause W. [*Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht.* (In German).] 2nd ed. Leipzig : W Engelmann; 1884. 408 p.
23. Gley E. [Sur les fonctions du corps thyroïde. (In French).] *Compt Rend de Soc de Biol.* 1891;(43):841–847.
24. Vassale G, Generali F. [Sugli effetti dell'estirpazione delle ghiandole paratiroidiee. (In Italian).] *Riv Patol Nerv Ment.* 1896;(1):95–99.
25. Toneto M. The history of the parathyroid surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(3):214–222. doi: 10.1590/0100-69912016003003.
26. Munson PL. *Parathyroid hormone and calcitonin.* In: McCann SM, editor. *Endocrinology.* Book Series: People and ideas. New York: Springer; 1988. pp. 239–284. doi: 10.1007/978-1-4614-7436-4_10.
27. MacCallum W, Voegtlin C. On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1908;19:91–92.
28. MacCallum W, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med.* 1909;11(1):118–851.
29. MacCallum W, Lambert R, Vogel K. The removal of calcium from the blood by dialysis in the study of tetany. *J Exp Med.* 1914;20(2):149–168.
30. MacCallum W. The physiology and the pathology of the parathyroid glands. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1905;(86):625–633.
31. von Recklinghausen FD. [*Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Karzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen.* In: *Festschrift für Rudolf Virchow Reimer.* (In German).] Berlin: 1891. pp. 1–89.
32. Levine MA. Primary hyperparathyroidism: 7000 years of progress. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(12):1084–1092.
33. Erdheim J. [Über die Dentinverkalkung in Nagezahn bei der Epithelkörperchen transplantation. (In German).] *Frankfurt Z Path.* 1911;7:295–342.
34. Schlagenhauser F. [Zwei Fälle von Parathyroidea tumoren. (In German).] *Wien Klin Wschr.* 1915;28:1362.
35. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: A common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *J Am Med Assoc.* 1934;102(16):1276–1287. doi: 10.1001/jama.1934.02750160010003.
36. Albright F, Bloomberg E, Castleman B, et al. Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one. *Arch Intern Med (Chic).* 1934;54(3):315–329. doi: 10.1001/archinte.1934.00160150002001.
37. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Selected studies. Fuller Albright, A.B., M.D., and Edward C. Reifstein, Jr., A.B., M.D., F.A.C.P. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1948. \$8.00 (Book review). *JBJS.* 1949;31(4):881–882.
38. Underdahl LO, Woolner LB, Black BM. Multiple endocrine adenomas; report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13(1):20–47. doi: 10.1210/jcem-13-1-20.
39. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954;16(3):363–371. doi: 10.1016/0002-9343(54)90353-8.
40. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 1961;31(1):163–166. doi: 10.1016/0002-9343(61)90234-0.
41. Manning P, Molnar G, Black B, et al. Pheochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally. *New Engl J Med.* 1963;268(2):68–72. doi: 10.1056/nejm196301102680202.
42. Mandl F. [Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Extirpation eines Epithelkörperchentumors. (In German).] *Wien Klin Wschr.* 1925;38:1343–1344.
43. Collip JB. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the levels of blood calcium. *J Biol Chem.* 1925;63:395–438.
44. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B. Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2006;202(1):181–190. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.036.
45. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1948;8(8):637–657. doi: 10.1210/jcem-8-8-637.
46. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1966;274(21):1174–1182. doi: 10.1056/NEJM196605262742105.

47. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg.* 1982;195(3):245–252.
48. Hanson AM. An elementary chemical study of the parathyroid glands of cattle. *Mil Surg.* 1923;53:280–284.
49. Li A. J. B. Collip, A. M. Hanson and the isolation of the parathyroid hormone, or endocrines and enterprise. *J Hist Med Allied Sci.* 1992;47(4):405–438. doi: 10.1093/jhmas/47.4.405.
50. Brewer HBJ, Ronan R. Bovine parathyroid hormone: amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1970;67(4):1862–1869. doi: 10.1073/pnas.67.4.1862.
51. Brewer HBJ, Fairwell T, Ronan R, et al. Human parathyroid hormone: amino-acid sequence of the amino-terminal residues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(12):3585–3588. doi: 10.1073/pnas.69.12.3585.
52. Niall HD, Sauer RT, Jacobs JW, et al. The amino-acid sequence of the amino-terminal 37 residues of human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71(2):384–388. doi: 10.1073/pnas.71.2.384.
53. Keutmann HT, Barling PM, Hendy GN, et al. Isolation of human parathyroid hormone. *Biochemistry.* 1974;13(8):1646–1652. doi: 10.1021/bi00705a014.
54. Potts JT Jr, Keutmann HT, Niall HD, Tregear GW. The chemistry of parathyroid hormone and the calcitonins. *Vitam Horm.* 1971;29:41–93. doi: 10.1016/s0083-6729(08)60047-3.
55. Tregear GW, van Rietschoten J, Greene E, et al. Solid-phase synthesis of the biologically active N-terminal 1 – 34 peptide of human parathyroid hormone. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1974;355(4):415–421. doi: 10.1515/bchm2.1974.355.1.415.
56. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol.* 2005;187(3):311–325. doi: 10.1677/joe.1.06057.
57. Greenwald I. The effect of parathyroidectomy upon metabolism. *Am J Physiol.* 1911;28(2):103–132. doi: 10.1152/ajplegacy.1911.28.2.103.
58. Barnicot NA. The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. *J Anat.* 1948;82(Pt 4):233–248.
59. Agus ZS, Gardner LB, Beck LH, Goldberg M. Effect of parathormone on renal tubular reabsorption of phosphate and calcium. *Am J Physiol.* 1973;224(5):1143–1148. doi: 10.1152/ajplegacy.1973.224.5.1143.
60. Talmage RV, Elliott JR. Removal of calcium from bone as influenced by the parathyroids. *Endocrinology.* 1958;62(6):717–722. doi: 10.1210/endo-62-6-717.
61. Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, et al. Evidence for calcitonin — a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology.* 1962;70(5):638–649. doi: 10.1210/endo-70-5-638.
62. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1963;49(5):613–617. doi: 10.1073/pnas.49.5.613.
63. nobelprize.org [Internet]. The Nobel Prize in Physiology and Medicine 1977. Rosalyn Yalow [cited 2019 Jan 10]. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/yalow-facts.html.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Крупникова Юлия Александровна**, научный сотрудник [*Julia A. Krupinova*, MD]; **адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; **тел.:** +7 (495) 500-00-63, **e-mail:** j.krupinova@gmail.com, **SPIN-код:** 6279-8247, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [*Natalia G. Mokrysheva* MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nm70@mail.ru, **SPIN-код:** 5624-3875, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>