

*Академія медичних наук України
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка*

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

2000

Том 5, №2

Науково-практичний журнал

Заснований у 1996 р.

Київ

© Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка, 2000

*Засновник – Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка
АМН України*

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М.Д. (головний редактор), БЕЗВЕРХА Т.П.
(відповідальний секретар), ГОРБАНЬ Є.М., ЕПШТЕЙН О.В.,
ЄФІМОВ А.С. (заступник головного редактора з клінічної
ендокринології), ЗЕЛІНСЬКИЙ Б.О., КОНОНЕНКО В.Я.,
КОРПАЧОВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І., МАРКОВ В.В., МІКОША О.С.
(заступник головного редактора з експериментальної ендокринології),
ОЛІЙНИК В.А., ПОЛТОРАК В.В., РЕЗНІКОВ О.Г., РИБАКОВ С.Й.,
ТОМАШЕВСЬКИЙ Я.І., ЧЕБОТАРЬОВ В.Ф.

Редакційна рада:

БЕЛІНСЬКИЙ В.П. (Запоріжжя), БОДНАР П.М. (Київ),
БОЦЮРКО В.І.

Адреса редакції:

04114 Київ, вул. Вишгородська, 69,
Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка,
тел.: (044) 430-36-94, 431-02-64
факс: (044) 430-37-18

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації, за зміст реклами – рекламодавець.

Свідоцтво про державну реєстрацію – КВ № 4314 від 20.06.2000

Здано до набору 9.10.2000. Підп. до друку 3.11.2000. Формат 70 x 108/16. Офсетний друк.
Ум.-друк. арк. 11,5. Тираж 250.

Фірма "Ессе", 03142 Київ, пр-т Акад. Вернадського, 34/1

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

- Цукровий діабет, діабетична ангіоретинопатія та діабетична катаракта в учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС: результати клініко-епідеміологічних досліджень 138
О.І.Данилова, П.А.Федірко, Н.В.Письменна, М.П.Бірук, К.М.Троцько
- Унітіол у лікуванні хворих з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією 146
С.М.Ткач
- Ультразвукова діагностика уражень нирок у хворих на цукровий діабет 152
М.І.Буглак
- Ультразвуковая доплерография экстракраниального отдела магистральных артерий головы у больных сахарным диабетом 157
Т.Е.Михайличенко, Л.Г.Осинская, Г.В.Максецкая, А.Ю.Юркевич, А.Т.Кузенкова
- Вплив компенсації вуглеводного обміну на провідність і ритм серцевої діяльності у хворих на цукровий діабет II типу 163
М.Д.Потолочна
- Оценка свободнорадикальной модификации белков крови при сахарном диабете в сочетании с ишемической болезнью сердца 169
К.Ф.Селиванова, А.В.Ушаков, И.В.Боцман, О.В.Глушкова, Д.Д.Дунаева, Н.В.Корниченко
- Клинические особенности осложненного сахарного диабета у детей и подростков 174
Н.В.Филиппова, Л.А.Стулий, Л.Д.Никитина, Л.П.Левчук, С.А.Чумак, Е.А.Будрейко, Э.А.Михайлова, Д.А.Кашкалда
- Застосування супресора секреції ТТГ триакани (тіратріколу) у лікуванні хворих на дифузний еутиреодний зоб 183
А.В.Ковальчук
- Цитотоксична активність природних кілерних клітин при експериментальному гіпер- та гіпотиреозі 191
Т.Ф.Захарченко
- Гінекологічна захворюваність та характер менструального циклу у жінок з неплідністю, які зазнали дії радіації після аварії на ЧАЕС 196
Л.І.Іванюта, А.С.Дубчак
- Значення периферійної гормональної ланки у регуляції різних стадій статевого дозрівання самок щурів 201
Л.Б.Літвінова
- Огляди
- Субклінічний гіпотиреоз: епідеміологія, клініко-біохімічні особливості та підходи до лікування (огляд літератури та власні дані) 207
В.І.Паньків, І.Й.Сидорчук, В.А.Масляко, В.М.Гаврилюк, А.О.Вацєба, Н.В.Кроха
- Вплив низьких доз радіації на розвиток та становлення репродуктивної функції у жінок 213
Т.П.Безверха, Є.В.Лучицький, Н.П.Корношенко

Роль ангіотензинів у нейроендокринній регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у нормі та патології <i>Л.М.Калиська</i>	228
Нарушення функції мітохондрій при сахарному діабеті <i>Е.П.Костюк</i>	241
<u>Короткі повідомлення</u>	
Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів <i>В.В.Полторак, Н.І.Горбенко, О.В.Іванова, М.Ю.Горишунська</i>	249
Вплив вілозену на процеси перекисного окиснення ліпідів у селезінці опромінених щурів <i>Л.М.Бикова, Л.І.Онищенко, Д.С.Сидоренко</i>	252
<u>Лекція</u>	
Ішемічна діабетична стопа <i>Б.О.Зелінський, Н.Б.Зелінська</i>	255
<u>Рецензія</u>	
Ефимов А.С., Скробонская Н.А. и соавторы Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с. <i>П.М.Боднар</i>	264

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ДІАБЕТИЧНА АНГІОРЕТИНОПАТІЯ ТА ДІАБЕТИЧНА КАТАРАКТА В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ КАТАСТРОФИ НА ЧАЕС: РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

*О.І.Данилова**, *П.А.Федірко***, *Н.В.Письменна**, *М.П.Бірук***,
*К.М.Третько**

**Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; **Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 04050 Київ, Україна*

Проведено аналіз результатів комплексного ендокринологічного та офтальмологічного обстеження (1993-1998 рр.) 5194 учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Встановлено, що кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) серед ліквідаторів протягом всього періоду обстеження збільшувалася за рахунок діабету 2-го типу. Активне цілеспрямоване комплексне диспансерне обстеження дало змогу виявити значну кількість хворих на латентний і недиагностований тривалий ЦД з клінічними проявами та судинними ураженнями. Серед ліквідаторів кумулятивний показник частоти випадків ЦД у 3,7, діабетичної ретинопатії (ДР) – у 7,8, діабетичної катаракти (ДК) – у 5,1 разів вищий, ніж у населення північного регіону України, забрудненого радіонуклідами. Передбачається, що при проведенні такого ж цілеспрямованого обстеження мешканців північних територій можна очікувати зростання показника ураженості ЦД 2-го типу та його ускладненнями.

Відносний ризик розвитку ангіопатії сітківки у ліквідаторів, хворих на ЦД, у 2,7 разів вищий, ніж у ліквідаторів без ЦД. Кількість хворих, які мають діабетичну ангіопатію (ДА) сітківки, збільшується з віком, але зв'язку між віком та наявністю діабетичної ретинопатії і катаракти немає. Виявлено вірогідний зв'язок між тривалістю ЦД та наявністю діабетичних змін сітківки. Не встановлено залежності частоти виникнення ЦД, ДР і ДК від поглинутої дози іонізуючої радіації.

Ключові слова: цукровий діабет, Чорнобильська катастрофа, іонізуюча радіація, діабетична ретинопатія, діабетична катаракта.

Дослідження останніх років свідчать про значну частоту патології органа зору у осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації (ІР) внаслідок Чорнобильської катастрофи [1]. Питання про радіаційний вплив на виникнення та розвиток патології очей у хворих на цукровий діабет залишається практично не вивченим. Зважаючи на те, що ІР негативно впливає на мікроциркуляцію [2], а саме судинні розлади лежать в основі патологічних змін в органах і тканинах при ЦД [3, 4], можна очікувати негативного впливу радіаційного чинника Чорнобильської катастрофи на перебіг ЦД та його ускладнень. Це питання потребує додаткового вивчення.

Дане дослідження було проведене для того, щоб визначити наявність впливу іонізуючої радіації та інших чинників на виникнення ЦД і розвиток діабетичних уражень сітківки та специфічної діабетичної катаракти у ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

Матеріали і методи

Дослідження проведене на основі даних клініко-епідеміологічного реєстру потерпілих при Чорнобильській катастрофі за 1993-1998 рр. Загальна кількість обстежених – 5194 особи, з них у віці до 40 років – 1324, 40-59 років – 3394, 60 років і більше – 476 осіб. З 2094 обстежених офіційно зареєстровані поглинуті дози ІР: до 10 сГр – у 722 осіб, від 10 до 25 сГр – у 416, від 25 до 50 сГр – у 549, 50 сГр та більше – у 407.

Оцінка результатів дослідження рівнів глюкози капілярної крові всіх обстежених здійснювалася згідно з критеріями ВООЗ (1985 р.): діагноз ЦД встановлювався при концентрації глюкози натще $\geq 6,7$ ммоль/л.

При офтальмологічних дослідженнях визначалися відносна та абсолютна гострота зору, проводилася біомікроскопія кришталика і скловидного тіла, офтальмоскопія в зворотному та прямому виді після попереднього розширення зіниць. Стан судин очного дна оцінювався за класифікацією Краснова М.Л. та Марголіса М.Г. (1965 р.), згідно з якою І стадія діабетичної ретинопатії (діабетична ангіопатія сітківки) характеризується розширенням венул та наявністю мікроаневризм; при ІІ стадії (проста діабетична ретинопатія), поряд зі змінами судин сітківки, спостерігаються дрібно- і крупноплямисті крововиливи та плазморагії переважно у парацентральній зоні сітківки; при ІІІ стадії (проліферуюча діабетична ретинопатія) на тлі змін кровообігу у судинах, крововиливів та плазморагій констатуються новостворені судини та гліальна тканина.

При обстеженні репрезентативних груп пацієнтів застосовувався “сліпий” метод: лікарі, які проводили обстеження, не знали дозових павантажень ліквідаторів, а суб’єкти з різними поглинутими дозами ІР спеціально “перемішувалися”.

Кумулятивний показник частоти (КЧ) патології (ступінь ризику) вираховували за формулою:

$$KЧ = \frac{\text{число осіб, які захворіли за певний період}}{\text{число осіб у групі ризику, вільних від хвороби на початку даного періоду}}$$

Відносний ризик (RR) ангіопатії сітківки у хворих на ЦД вираховували за формулою:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

де: a - кількість хворих на ЦД з ангіопатіями сітківки,
b - кількість хворих на ЦД без хворих з ангіопатіями,
c - кількість хворих з ангіопатіями без ЦД,
d - кількість ліквідаторів без хворих на ЦД.

Результати досліджень статистично оброблені за допомогою програми Epi Info 5.01a і Quattro Pro 5.0.

Результати та їх обговорення

Аналіз частоти розвитку ЦД при різних дозах опромінення у чотирьох групах, про які було згадано у методичному розділі, не виявив залежності впливу дози поглинутої іонізуючої радіації на виникнення ЦД (табл. 1).

З 5194 учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС на момент аварії (1986 р.) на ЦД хворіло 10 чоловік. В усіх цих випадках було зареєстровано інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЦД). Показник ураженості становив 0,19 на 100 осіб. Патології очей діабетичного або іншого генезу не відмічалось. За 6 років спостереження, до 1998 р. включно, всього зареєстровано 380 хворих на ЦД, з них у 284 осіб ЦД було виявлено вперше. В усіх випадках діагностували діабет 2-го типу. Загальна кількість хворих на ІНЦД наприкінці досліджень складала 365 осіб, на інсулінзалежний цукровий діабет (ІЗЦД) – 15 осіб. Загальний показник ураженості серед ліквідаторів становить 7,3 на 100 осіб.

Щоб визначити значення активного цілеспрямованого комплексного диспансерного обстеження у виявленні рівня ураженості ЦД і його ускладнень, ми порівняли ці дані у ліквідаторів в наших дослідженнях і дорослого

населення північного регіону України, яке найбільше зазнало впливу чинників Чорнобильської катастрофи (Житомирська, Київська, Рівненська та Чернігівська області) [5].

У 1986 р. у північному регіоні було зареєстровано 104182 випадки ЦД серед дорослого населення кількістю 6705143 особи. Показник ураженості становив 1,6 на 100 осіб. У 1998 р. зареєстровано 137869 хворих на ЦД (кількість дорослого населення – 6797200 осіб). Показник ураженості становить 2,0 на 100 осіб.

Враховуючи зростання показника ураженості щодо ЦД як серед ліквідаторів, так і серед мешканців північних територій, ми розраховали для них та порівняли між собою кумулятивний показник частоти випадків ЦД за весь післяаварійний період. Для ліквідаторів він становить 71,4 на 1000 осіб. У північному регіоні за цей час було зареєстровано 127905 нових випадків ЦД серед дорослого населення. Кумулятивний показник частоти випадків ЦД становить 19,4 на 1000 осіб. Отже, у ліквідаторів ступінь ризику захворіти ЦД у 3,7 разів більший, ніж у дорослого населення північних територій.

У північному регіоні України загальна кількість хворих на ЦД у віці 18 років і старших за період досліджень становила 2%, в тому числі хворих з вперше діагнованим діабетом – 7%. За даними літератури, кількість хворих на ЦД у світі становить 8,4-13,3% від загальної кількості дорослого населення у віці 18-69 років, з них із вперше діагнованим ЦД – 58-60% від загальної кількості хворих [6, 7]. Серед ліквідаторів ці показники становлять, відповідно, 7,3 та 74,7%. Тобто, цілеспрямоване комплексне обстеження в наших дослідженнях дало змогу виявити значну кількість хворих як латентним, так і недіагнованим тривалим ЦД з клінічними проявами без ускладнень та із наявними судинними ураженнями. Це вплинуло на величину показників ураженості і підтвердило думку ряду науковців про пізню діагностику ЦД. Як відомо, 50% хворих на ІНЦД про своє захворювання не підозрюють [8]. Тому при проведенні активного цілеспрямованого комплексного обстеження мешканців північного регіону України можна очікувати зростання показника ураженості ІНЦД.

Показник ураженості ЦД серед ліквідаторів збільшується з віком: серед осіб до 40 років він становить 2,6 на 100 ліквідаторів, 40-50 років – 8,1 на 100, 60 років і старших – 14,9 на 100 осіб.

До найбільш характерних змін органа зору у хворих на ЦД відносяться діабетичні ангіопатії (ДА), ретинопатії і катаракти [9, 10], при цьому ряд авторів розглядає діабетичну ретинопатію як прояв ЦД, а не його ускладнення [11].

В обстеженій групі УЛНА ангіопатія сітківки відмічалася у 3660 осіб (70,5%): з 380 хворих на ЦД ангіопатію було зареєстровано у 305 осіб (80,3%), серед ліквідаторів, не хворих на ЦД, з 4814 обстежень – у 3355 випадках (69,7%). Розрахунки відносного ризику розвитку ангіопатій очного дна у хворих на ЦД та здорових ліквідаторів згідно вищенаведеної формули вказують на те, що RR даної патології серед хворих на діабет у 2,7 разів вищий.

Облік випадків діабетичної ретинопатії (ДР) та діабетичної катаракти (ДК) серед населення України ведеться з 1996 року, тому нижченаведені розрахунки проводилися за період 1996-1998 рр. За цей період серед населення постраждалих районів було діагновано 2582 випадки ДР та 1283 випадки ДК. Показники ураженості становлять 1,9 та 0,9 на 100 осіб відповідно. Ми виявили серед ліквідаторів 16 випадків ДР та 5 випадків ДК. Відповідно показники ураженості становили 4,2 та 1,3 на 100 осіб.

Кумулятивний показник частоти розвитку діабетичної ретинопатії у ліквідаторів становить 3,1, а діабетичної катаракти – 0,96 на 1000 осіб; відповідно, серед мешканців радіаційно забруднених областей – 0,4 та 0,19. Тобто,

Таблиця 1. Рівні АТ, глюкози натще та поглинутих доз ІР у ліквідаторів, хворих на цукровий діабет

Показники	Всі обстежені	Без ЦД	Хворі на ЦД	З них ЦД, виявлений вперше	Хворі на ЦД без ретинопатії, катаракти	Хворі на ЦД з ретинопатіями	Хворі на ЦД з катарактами
АТ \geq 140/90 мм рт. ст., n	3109	2803	306	179	274	32	10
Систолічний АТ, мм рт. ст.	136,47 \pm 0,35	135,31 \pm 0,35	151,21 \pm 0,27 P ₁ <0,0001	151,24 \pm 0,31 P ₁ <0,0001	151,30 \pm 0,29	150,47 \pm 0,81	148,67 \pm 1,41
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	89,34 \pm 0,25	88,81 \pm 0,26	95,91 \pm 0,19 P ₂ <0,0001	96,47 \pm 0,26 P ₂ <0,0001	96,12 \pm 0,21	94,30 \pm 0,62	92,33 \pm 1,01
Рівень глюкози натще, ммоль/л	5,61 \pm 0,04	5,41 \pm 0,04	7,93 \pm 0,09	7,12 \pm 0,098 P ₃ <0,001	7,62 \pm 0,09	10,39 \pm 0,29 P ₄ <0,001	9,23 \pm 0,49 P ₄ <0,001
Поглинуті дози ІР, n	2094	1950	144 [6,9]	94	123	17 (11,8)	7 (4,9)
до 10 сГр	722	668	54 [7,5]	33	45	9 (16,7)	5 (9,3)
10 \leq 25 сГр	416	389	27 [6,5]	17	20	4 (14,8)	-
25 \leq 50 сГр	549	519	30 [5,5]	19	28	2 (6,7)	-
> 50 сГр	407	374	33 [8,1]	25	30	2 (6,1)	2 (6,1)
Всього ліквідаторів, n		5194	380 [7,3]	220	336	39	15

Примітка. Цифри в квадратних дужках означають відсотки від загального числа обстежених, цифри у круглих дужках – відсотки від загального числа хворих на ЦД. P₁ – вірогідність різниці середнього систолічного АТ між ліквідаторами без ЦД та з ЦД; P₂ – вірогідна різниця діастолічного АТ між ліквідаторами без ЦД та з ЦД; P₃ – вірогідність різниці рівнів глюкози натще між загальним числом хворих на ЦД та хворих з вперше виявленим ЦД; P₄ – вірогідність різниці рівнів глюкози натще між хворими на ЦД без патології очей та з діабетичними ретинопатіями і катарактами.

коефіцієнт виявлення ДР при активному диспансерному обстеженні УЛНА у 7,8, а ДК – у 5,1 разів вищий, ніж серед населення північного регіону.

За даними літератури, на момент виявлення діабету 2-го типу ураження очей відмічалися у 13-30% хворих [8, 12]. В наших дослідженнях ця цифра становить 81%: з 284-х хворих на ЦД, який було діагностовано вперше, патологія очей відзначалася у 230 осіб (ДА – у 209, ДР – у 16, ДК – у 5). Це можна пояснити тим, що при проведенні диспансеризації було виявлено значну кількість недиагностованого маніфестного діабету з наявними судинними ураженнями. Радіаційні фактори можуть викликати ушкодження судин сітківки і впливати на мікроциркуляцію [1, 2]. У ліквідаторів, хворих на ЦД, поряд зі специфічною діабетичною патологією очей, з більшою частотою, ніж у ліквідаторів без діабету, спостерігалися ангіосклероз сітківки та інволютивні зміни кришталика, але питання про потенціацію розвитку судинних ускладнень ЦД безпосередньо самою ІР лишається відкритим.

Залежності впливу різних доз поглинутої іонізуючої радіації на виникнення ДР і ДК в наших дослідженнях не виявлено.

При аналізі результатів (табл.1) звертає на себе увагу не тільки той факт, що рівень глюкози крові натще прямо пропорційно корелює з розвитком судинних ускладнень з боку органа зору, але й те, що у хворих з вперше діагностованим ЦД стан контролю глікемії гірший, ніж у хворих на тривалий ЦД без ретинопатії та катаракти. Це тісно пов'язано з наявністю хронічних специфічних судинних уражень сітківки очей вже на час діагностування ЦД, що, в свою чергу, також свідчить про пізню діагностику діабету.

У табл. 2 наведено дані про частоту розвитку ДР і ДК у ліквідаторів різного віку і з різною тривалістю ЦД. Не знайдено кореляційного зв'язку між віком обстежених і наявністю ДР. Водночас виявлено кореляційний зв'язок ($r=0,3\pm 0,01$) між тривалістю ЦД і появою діабетичних змін сітківки ($P<0,01$).

Виражені специфічні діабетичні ураження сітківки з найбільшою частотою зустрічалися у групах ліквідаторів з тривалим діабетичним "стажем" і у віковій групі 40-59 років. Так, відносний ризик звичайної і проліферативної ретинопатії для вікової групи 40-59 років з тривалістю ЦД 1-5 років у порівнянні з групою того ж віку з тривалістю ЦД до 1-го року – $RR = 11,74$; $P < 0,001$. При подальшому збільшенні тривалості перебігу ЦД частота діабетичних змін ока зростала вже повільніше. Таким чином, "стрибок" розвитку ретинопатії II-III стадії відмічений у період від 1 до 5 років з моменту діагностики ЦД.

Стратифікаційний аналіз за віковими групами показав, що відносний ризик розвитку звичайної і проліферативної ретинопатії для ліквідаторів, хворих на ІЗЦД, у порівнянні з хворими на ІНЦД, вірогідно вищий у вікових групах 40-59 років ($RR = 4,05$) та 60 років і старших ($RR = 12,67$).

ДК виявлено у 3,5% хворих на ЦД ліквідаторів. Не знайдено помітного кореляційного зв'язку між наявністю ДК і тривалістю ЦД, наявністю ДК і віком хворих ($r = 0,24\pm 0,003$; $P < 0,01$). Дійсно, подальший стратифікаційний аналіз тривалості ЦД та віку показав відсутність вікової залежності і зростання ризику катаракти зі збільшенням "стажу" діабету. RR діабетичної катаракти для осіб у віці 40-59 років з тривалістю ЦД більше 5 років у порівнянні з тією ж віковою групою, де тривалість ЦД менше 5 років, становить 6,83; $P = 0,0000779$.

У розвитку судинних ускладнень надзвичайно важливе значення має підвищення артеріального тиску (АТ). Згідно зі звітом експертного комітету ВООЗ по контролю за АТ (1998 р.), в нормі систолічний артеріальний тиск не повинен перевищувати 139 мм рт.ст., діастолічний – 89 мм рт.ст. незалежно від віку. У 3109 ліквідаторів (59,9%) АТ дорівнював або був вищий 140/90 мм рт.ст. Це значно більше, ніж рівень ураженості даною патологією населення північних територій (17,3% у 1995 р.).

Таблиця 2. Частота патології очного дна і кришталика у хворих різного віку і тривалості ЦД (%)

Стан очного дна	Всього обстежено (n = 380)	Вік хворих на ЦД			Тривалість ЦД		
		До 40 років (n = 35)	40-59 років (n = 74)	60 років і старші (n = 71)	1-5 років (n=323)	6-10 років (n=46)	Більше 10 років (n= 11)
Норма	9,5	31,4	9,1	-	9,9	8,7	-
Діабетична ангіопатія	80,3	62,9	79,6	91,6	81,7	69,6	81,8
Діабетична ретинопатія	10,3	5,7	11,3	8,5	8,4	21,7	18,2
Діабетична катаракта	4,0	-	4,4	4,2	2,5	13,0	9,1

Серед ліквідаторів, хворих на ЦД, кількість осіб, які мають АТ \geq 140/90 мм рт.ст., становить 306 (80,5%). За даними літератури, кількість хворих з артеріальною гіпертензією та гіпертонічною хворобою серед хворих на ІНЦД коливається у межах 23-67% [13,14].

При вперше діагностованому ЦД з 220 хворих у 179 осіб (81,4%) було зафіксовано підвищений рівень АТ, тоді як серед неопроміненого контингенту частота гіпертензії на момент діагностування ЦД 2-го типу, за даними ряду авторів, становить 6,5-23% [7, 13]. Це можна пояснити як впливом чинників Чорнобильської катастрофи, так і пізньою діагностикою діабету серед контингенту ліквідаторів.

Відмічається чітка вірогідна різниця ($P < 0,0001$) у рівнях систолічного та діастолічного тиску у хворих на ЦД, в тому числі вперше діагностованому, та ліквідаторів, не хворих на діабет (табл.1). Ці дані ще раз вказують на ЦД як додатковий важливий чинник виникнення та розвитку ангіопатій у УЛНА. Позитивної кореляції між базальними рівнями глюкози та величиною АТ, як систолічного, так і діастолічного [15] в наших дослідженнях не виявлено. Ця особливість характерна для радіаційно опроміненої популяції і потребує подальшого вивчення. Розглядаючи причини гіпертензії, можна припустити, що більш високий АТ у хворих на ЦД 2-го типу, який виявлено вперше, пов'язаний з інсулінорезистентністю [16].

При кореляційному аналізі не було виявлено зв'язку між віком та наявністю діабетичної ретинопатії і катаракти (табл. 2). Ці дані збігаються з результатами досліджень неопроміненних хворих на ЦД з інших країн [17].

Висновки

1. Активне цілеспрямоване комплексне диспансерне обстеження ліквідаторів дало змогу виявити значну кількість хворих на латентний і недіагностований тривалий ЦД 2-го типу з клінічними проявами та судинними ураженнями. Серед ліквідаторів кумулятивний показник частоти випадків ЦД у 3,7, ДР – у 7,8, ДК – у 5,1 разів вищий, ніж у населення північного регіону України.

2. Відносний ризик розвитку ангіопатії мікросудин сітківки у ліквідаторів, хворих на ЦД, у 2,7 разів вищий, ніж у ліквідаторів без ЦД; при кореляційному аналізі не було виявлено зв'язку між наявністю діабетичної ретинопатії і катаракти та віком хворих.

3. Рівень ураженості артеріальною гіпертензією у ліквідаторів вищий (59,9%), ніж у мешканців забруднених радіацією територій (17,3%).

4. Кількість ліквідаторів з артеріальною гіпертензією, хворих на ЦД, складає 80,5%, а серед ліквідаторів без діабету – 56,7%; позитивної кореляції між

базальними рівнями глюкози та величиною АТ, як систолічного, так і діастолічного, не виявлено.

5. Не встановлено залежності частоти виникнення ЦД, ДР і ДК від поглинутої дози іонізуючої радіації.

Література

1. Федірко П.А. Катастрофа на ЧАЕС і орган зору: деякі результати довгострокового клініко-епідеміологічного дослідження // Офтальмол. журн. 1999, № 2, 69-73.
2. Бузунов В.О., Єлісеєва Л.П., Федірко П.А. Отоларингологічні захворювання і стан мікроциркуляції у осіб, занесених до клініко-епідеміологічного реєстру потерпілих при Чорнобильській катастрофі // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. 1995, № 2, 20-25.
3. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицина, 1989. 288 с.
4. Schmidt K.-G., Ruckmann A., Hammes H.P. et al. Choroidal perfusion in type 1 diabetes mellitus // XI th Congress of the European Society of Ophthalmology, Hungary, Budapest, June 1-5, 1997. Budapest, 1997, 442.
5. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України. Міністерство охорони здоров'я України. Київ, 1986-1998 рр.
6. Shaw Jonathan E., de Courten Maximilian, Boyko Edward J., Zimmet P. Z. Impact of new diagnostic criteria for diabetes on different populations // Diabetes Care. 1999, 22, № 5, 762-766.
7. Tan Chee-Eng, Emmanuel Shanta C., Tan Bee-Yian, Jacob Edward. Prevalence of diabetes and ethnic differences in cardiovascular risk factors: The 1992 Singapore National Health Survey // Diabetes Care. 1999, 22, № 2, 241-247.
8. Alberti K.J.M.M. The costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus // Diabet. Med. 1977, 14, № 1, 7-9
9. Шульпина Н.Б., Алиева З.А., Нудьга Л.И. Орган зрения при сахарном диабете. Терапевтическая офтальмология. М.: Медицина, 1985, 510-537.
10. Klein R., Klein B., Moos S. Usual impairment in diabetes // Ophthalmology. 1984, 94, № 1, 1-9.
11. Кашинцева Л.Т., Салдан И.Р., Артемов А.В., Дегтяренко Т.В. Патогенетические особенности простой и пролиферативной диабетической ретинопатии // Офтальмол. журн. 1988, № 4, 193-197.
12. Ruigomez A., Rodriguez L.A. Garcia. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: An important prognostic factor // Eur. J. Epidemiol. 1998, 14, № 5, 439-445.
13. Weerasuriya N., Siribaddana S., Dissanayake A. et al. Long-term complications in newly diagnosed Sri Lanka patients with type 2 diabetes mellitus // Quart. J. Med. 1998, 91, № 6, 439-443.
14. Bruno Graziella, Cavallo-Perin Paolo, Bargero Giuseppe et al. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects // Diabetes Care. 1996, 19, № 1, 43-47.
15. Suematsu Chika, Hayashi Tomoshide, Fujii Satoru et al. Impaired fasting glucose and the risk of hypertension in Japanese men between the 1980s and the 1990s: The Osaka Health Survey // Diabetes Care. 1999, 22, № 2, 228-232.
16. Бойчук Т.В. Нефрогенна артеріальна гіпертензія у хворих на ЦД // Ендокринологія 2000, 5, № 1, 81-92.
17. Davis Timothy M.E., Startton Irene M., Fox Charles J. et al. U.K. prospective diabetes study 22: Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM // Diabetes Care. 1977, 20, № 9, 1435-1441.

Сахарный диабет, диабетическая ангиоретинопатия и диабетическая катаракта у участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС: результаты клинико-эпидемиологических исследований

А.И.Данилова*, П.А.Федирко**, Н.В.Письменная*, М.П.Бирук**, Е.Н.Трощко*

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев;

**Научный центр радиационной медицины АМН Украины, 04050 Киев, Украина

Проведен анализ результатов комплексного эндокринологического и офтальмологического обследования (1993-1998 гг.) 5194 участников ликвидации аварии на ЧАЭС. Установлено, что количество больных сахарным диабетом (СД) среди ликвидаторов за период проведения обследований увеличивалось, в основном, за счет СД 2-го типа. Активное целенаправленное комплексное диспансерное обследование дало возможность выявить значительное число

больных латентным и недиагностированным длительным СД с явными сосудистыми осложнениями. Среди ликвидаторов кумулятивный показатель частоты случаев СД в 3,7, диабетической ретинопатии – в 7,8, диабетической катаракты – в 5,1 раз выше, чем среди населения северного региона Украины, загрязненного радионуклидами. Предполагается, что при проведении такого же целенаправленного обследования жителей северных территорий можно ожидать увеличения пораженности СД 2-го типа и его осложнениями. Относительный риск развития ангиопатий сетчатки у ликвидаторов, больных СД, в 2,7 раза выше, чем у ликвидаторов без диабета. Количество больных с диабетической ангиопатией сетчатки увеличивается с возрастом, однако зависимости между возрастом и наличием диабетической ретинопатии и катаракты нет. Выявлена достоверная связь между длительностью СД и наличием диабетических изменений сетчатки. Не установлено зависимости частоты возникновения сахарного диабета, диабетической ретинопатии и катаракты от поглощенной дозы ионизирующей радиации.

Ключевые слова: сахарный диабет, Чернобыльская катастрофа, ионизирующая радиация, диабетическая ретинопатия, диабетическая катаракта.

Diabetes mellitus, diabetic angioretinopathy, and diabetic cataract in clean-up workers of the Chernobyl accident: results of clinico-epidemiological investigations

O.I. Danilova*, P.A. Fedirko**, N.V. Pismennaya*, M.P. Biruk**, E.M. Tronko*

*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; **Research Centre for Radiation Medicine of AMS, 04050 Kyiv, Ukraine

The authors have analysed the results of a combined endocrinological and ophthalmological examination (1993-1998) of 5194 persons involved in the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident. It has been established that the number of patients with diabetes mellitus (DM) among the clean-up workers within the period of investigations has been increasing mainly at the expense of type 2 DM. An active combined dispensary examination enabled to reveal a great number of patients with latent and non-diagnosed long-term DM with evident vascular complications. Among the clean-up workers the cumulative factor of incidence of DM cases was 3.7 times, of diabetic retinopathy 7.8 times, of diabetic cataract 5.1 times as high as in general population of northern regions of Ukraine, contaminated with radionuclides. It is supposed that if a similar thorough examination were performed among inhabitants of northern regions of Ukraine, one may expect an increase in the incidence of type 2 DM and diabetic complications.

The relative risk of development of retinal angiopathy in clean-up workers with DM is 2.7 times as high as in clean-up workers without DM. The number of patients with diabetic angiopathy of the retina was growing with age, but there is no relationship between the age and presence of diabetic retinopathy and cataract. A trustworthy relationship has been found between DM duration and presence of diabetic changes in the retina. No relationship has been established between the incidence of diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic cataract, and the dose of ionizing radiation uptake.

Key words: diabetes mellitus, Chernobyl accident, ionizing radiation, diabetic retinopathy, diabetic cataract.

УНІТІОЛ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ АВТОНОМНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ

С. М. Ткач

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна*

З метою оцінки ефективності унітіолу в лікуванні діабетичного ураження автономної нервової системи проведено сліпе плацебо-контрольоване дослідження 37 хворих на цукровий діабет I типу з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією. На тлі інсулінотерапії, яка проводилася у всіх хворих, 22 з них приймали парентеральний курс лікування унітіолом. Інші 15 пацієнтів того ж віку і статі, які склали контрольну групу, приймали плацебо. У хворих, які приймали унітіол, на відміну від контрольної групи, відмічалася позитивна динаміка клінічної симптоматики кардіоваскулярної автономної нейропатії і функціонального стану автономної нервової системи за даними спектрального аналізу серцевого ритму у вигляді підвищення загальної спектральної потужності та її компонент: низькочастотної (LF) – з $4,7 \pm 0,9 \text{ мс}^2$ до $15,2 \pm 3,4 \text{ мс}^2$ ($P < 0,01$), дуже низькочастотної (VLF) – з $28,0 \pm 5,0 \text{ мс}^2$ до $94,3 \pm 15,3 \text{ мс}^2$ ($P < 0,001$) і тенденція до зростання високочастотної компоненти (HF) – з $19,9 \pm 3,2 \text{ мс}^2$ до $61,3 \pm 19,9 \text{ мс}^2$ ($0,1 > P > 0,05$). При цьому спостерігалася зростання у напрямку до нормального рівня співвідношення LF/HF з $0,430 \pm 0,053$ до $0,573 \pm 0,042$ ($P < 0,05$). Лікування унітіолом призвело до зникнення у 10 із 22 хворих і зменшення у решті пацієнтів клінічних проявів кардіоваскулярної автономної нейропатії. Таким чином, унітіол позитивно впливає на перебіг діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Ключові слова: діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія, унітіол, спектральний аналіз серцевого ритму.

Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія є одним з найбільш поширених і тяжких ускладнень цукрового діабету, яке спостерігається у 8,5-19,3% хворих, спричиняючи швидке порушення працездатності та передчасну смерть [1, 2]. Наявність кардіоваскулярної автономної нейропатії у п'ять разів підвищує ризик летальності хворих і може бути головною причиною їх раптової смерті [3, 4].

Сучасна терапія діабетичної автономної нейропатії не є достатньо ефективною. Багаторічне північноамериканське дослідження показало, що лише сама компенсація цукрового діабету, досягнута за допомогою інтенсивної інсулінотерапії та самоконтролю, далеко не у всіх хворих спроможна зупинити розвиток автономної нейропатії [5]. У зв'язку з чим актуальним є пошук нових ефективних патогенетичних засобів лікування діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Останнім часом доведено, що препарат унітіол як антиоксидант, донатор сульфогідрильних груп, позитивно впливає на метаболічні і судинні порушення, які виникають при цукровому діабеті і мають ключове значення у патогенезі діабетичної нейропатії [6-8]. Згідно наших попередніх досліджень, унітіол призводить до зникнення або зменшення проявів іритативно-больового синдрому діабетичної полінейропатії, прискорює знижену швидкість проведення імпульсу по периферичних нервах, нормалізує проникливість капілярів [9]. Однак досі залишається нез'ясованим вплив унітіолу на перебіг діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

З цією метою проведено рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване дослідження впливу препарату унітіол на перебіг кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на інсулінозалежний (I типу) цукровий діабет.

Матеріали і методи

Ми спостерігали 37 хворих на тяжку форму цукрового діабету I типу з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією у віці від 19 до 57 років, 32 жінки та 5 чоловіків. Тривалість хвороби коливалась від 7 до 33 років. Хворі були у стані компенсації або субкомпенсації цукрового діабету на тлі інсулінотерапії та дотримання дієти. 22 хворих основної групи приймали препарат унітіол по 5 мл 5% розчину внутрішньом'язово щодня, всього 15 ін'єкцій. Інші 15 хворих, які склали контрольну групу, крім інсулінотерапії приймали шоденно протягом 15 днів внутрішньом'язово плацебо – 5 мл води для ін'єкцій. Фізіологічні значення досліджуваних показників були отримані при обстеженні 33 практично здорових осіб. Усі групи обстежених були аналогічні за віком і статтю, а групи хворих – за тяжкістю хвороби та проявами кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Крім клінічного спостереження та неврологічного обстеження, хворих до та після прийому унітіолу обстежено додатковими методами.

Функцію автономної нервової системи оцінювали за показниками енергетичного спектрального аналізу серцевого ритму [10]. Дослідження виконували за допомогою електрокардіографа ЕКІТ-03М2 та за комп'ютерною програмою спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. Вибір методу був зумовлений тим, що згідно з сучасними даними літератури, метод спектрального аналізу серцевого ритму є найбільш адекватним неінвазивним методом оцінки стану вегетативної нервової системи [4, 11]. Проводилась оцінка загальної потужності спектру варіабельності серцевого ритму (середньоквадратичне відхилення – СКВ²) та його складових компонент: дуже низькочастотної (до 0,05 Гц), низькочастотної (0,05-0,15 Гц) та високо-частотної компоненти (0,15-0,5 Гц).

До груп хворих увійшли особи, у яких було діагностовано діабетичну кардіоваскулярну автономну нейропатію на підставі стандартних електрокардіографічних вегетативних тестів: глибокого дихання (б/хв), коефіцієнта 30:15, Вальсальви, ортостатичної проби (з визначенням артеріального тиску) та коефіцієнта варіабельності [4]. Тести проводилися з використанням електрокардіографа ЕКІТ-03М2 з подальшою математичною обробкою даних за комп'ютерною програмою аналізу серцевого ритму.

Показники оцінки вегетативного статусу, отримані до та після курсу лікування унітіолом, за результатами спектрального аналізу серцевого ритму були піддані статистичній обробці з застосуванням критерію t Стюдента і визначенням показника вірогідності різниці (P).

Результати та їх обговорення

На початку спостереження у всіх 37 хворих на цукровий діабет спостерігалися клінічні ознаки діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії: відчуття “потемніння” або “мерехтіння темних та світлих плям” в очах, запаморочення голови під час переходу з горизонтального у вертикальне положення або зразу після вставання, постійне відчуття серцебиття, зниження толерантності до фізичних навантажень та складність виконання раніше звичного обсягу робіт на тлі зростаючої, протягом останніх місяців або років, загальної слабкості.

За даними спектрального аналізу серцевого ритму на початку спостереження в обох групах хворих визначалися значні порушення стану автономної нервової системи: зниження загальної спектральної потужності варіабельності ритму серця і всіх її складових компонент – дуже низької частоти (VLF), низької частоти (LF) та високої частоти (HF) (табл.). При цьому спостерігалось порушення рівноваги тонічних впливів симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи. Так, співвідношення LF/HF було меншим, ніж у здорових осіб, за рахунок відносно меншого вкладу симпатичного, ніж парасимпатичного впливу на серцевий ритм (табл.).

Після курсу лікування з унітіолом спостерігалася позитивна динаміка клінічної симптоматики кардіоваскулярної автономної нейропатії. Так, у 10 хворих зникли, а у 12 – зменшилися відчуття “потемніння” або “мерехтіння темних та світлих плям” в очах, запаморочення голови під час переходу з горизонтального у вертикальне положення або зразу після вставання. Крім того, підвищилася толерантність до звичайних фізичних навантажень та зменшилася загальна слабкість та стомлюваність.

Таблиця. Показники спектрального аналізу серцевого ритму (мс²) і відношення компонент LF/HF у хворих з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією на тлі інсулінотерапії з унітіолом і без нього (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	Загальна спектральна потужність (СКВ?)	Дуже низькочастотна компонента (VLF)	Низькочастотна компонента (LF)	Високочастотна компонента (HF)	Відношення компонент LF/HF
Здорові особи	33	2190,2±257,4	760,6±100,5	390,2±56,2	968,4±170,7	0,693±0,041
Контрольна група: на початку спостереження	15	57,7±9,8 <0,001	37,0±7,6 <0,001	4,0±0,9 <0,001	15,4±2,7 <0,001	0,499±0,052 <0,001
через 15 дб спостереження	15	48,7±9,8 >0,1	27,9±6,3 >0,1	3,0±0,9 >0,1	14,6±2,2 >0,1	0,459±0,046 >0,1
Основна група: до лікування	22	56,3±8,2 <0,001	28,0±5,0 <0,001	4,7±0,9 <0,001	19,9±3,2 <0,001	0,430±0,053 <0,001
після лікування унітіолом	22	176,7±56,7 <0,01	94,3±15,3 <0,001	15,2±3,4 <0,01	61,3±19,9 0,1>P>0,05	0,573±0,042 <0,05

Примітка. P₁ - вірогідність різниці з показниками здорових осіб; P₂ - вірогідність різниці показників хворих до та після лікування.

Після курсу лікування унітіолом відмічалось підвищення загальної спектральної потужності варіабельності ритму серця і всіх її складових компонент – дуже низької частоти, низької частоти. Також намітилася тенденція до зростання спектральної компоненти високої частоти (табл.). При цьому спостерігалось зростання рівня співвідношення LF/HF.

У контрольній групі хворих, що приймали лише інсулінотерапію, тільки у 5 хворих зменшилася загальна слабкість. Змін показників вегетативного статусу у хворих цієї групи не відмічено (табл.).

Таким чином, курс лікування унітіолом хворих з кардіоваскулярною автономною нейропатією спричинив значне поліпшення загального стану хворих – зникнення майже у половини і зменшення у другій половині пацієнтів клінічних ознак цього ускладнення. Клінічне поліпшення супроводжувалося позитивною динамікою об'єктивних показників вегетативного тону. У 3 рази підвищилася загальна спектральна потужність за рахунок збільшення спектральної компоненти дуже низької частоти, низької частоти, а також намітилася тенденція до зростання спектральної компоненти високої частоти. Курс лікування унітіолом призвів до зростання співвідношення LF/HF у напрямку до відновлення рівноваги тонічних впливів симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи на ритм серця.

Враховуючи сучасну точку зору на природу формування спектральних компонент ритму серця, отримані результати свідчать про підвищення під впливом унітіолу функціональної активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи.

Сприятлива дія унітіолу на порушення периферичної нервової системи при цукровому діабеті, на наш погляд, обумовлена його багатогранною дією, перш за все, як донатора сульфогідрильних груп та антиоксиданта. Загальновідома значна роль тіолового обміну у функції нервової системи та скороченні м'язів. При цукровому діабеті на тлі підвищення активності перекисного окиснення ліпідів спостерігаються порушення тіолового обміну із значним зменшенням у крові вмісту сульфогідрильних груп та активності ферментів з сульфогідрильними групами у їх активному центрі. Призначення донатора сульфогідрильних груп унітіолу підвищує активність таких інгібованих ферментів, як сорбітолдегідрогеназа, Na^+ , K^+ -АТФ-аза, каталаза, зменшує вміст сорбітолу у нервах, нормалізує рівень відновленого глутатіону, поліпшує фосfolіпідний обмін, зменшує активність перекисного окиснення ліпідів, нормалізує проникливість капілярів [6, 12-14]. Таким чином, унітіол позитивно впливає на ключові патогенетичні ланки порушень, які спричиняють діабетичну нейропатію, що дає підставу вважати його патогенетичним засобом лікування діабетичної автономної нейропатії та полінейропатії.

Висновки

1. Курс лікування з унітіолом позитивно впливає на клінічну симптоматику кардіоваскулярної автономної нейропатії, обумовлюючи зникнення майже у половини хворих і зменшення у решти пацієнтів її клінічних проявів.

2. У хворих, які приймали унітіол, відмічалось підвищення функціональної активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи за даними спектрального аналізу серцевого ритму у вигляді зростання загальної спектральної потужності та її компонент: низькочастотної, дуже низькочастотної і тенденції до збільшення високочастотної компоненти.

3. Курс лікування з унітіолом призводить до зростання співвідношення LF/HF у напрямку до відновлення рівноваги тонічних впливів симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи на ритм серця.

Література

1. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M. et al. The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, **10**, Suppl. 2, 82S-86S.
2. Rathman W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, **10**, 820-824.
3. Algra A., Tijssen J.G.P., Roelandt J.R.T. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // *Circulation*. 1993, **88**, 180-185.
4. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, **10**, 339-383.
5. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.* 1995, **122**, 561-568.
6. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Нормализация активности сорбитолдегидрогеназы - важный фактор в лечении нейропатии и ангиопатии у больных сахарным диабетом // *Врач. дело*. 1986, № 6, 62-64.
7. Tkatch S.N., Kuchmerovskaya T.M., Efimov A.S. et al. Effects of unithiol on sorbitol dehydrogenase activity in patients with diabetic neuropathy and on aldose reductase activity, sorbitol in sciatic nerve of diabetic rats // *Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD. Neurodiab VI (Baden (Vienna) August 30th-September 1st, 1996): Abstracts - 1996*, p. 67.
8. Паламарчук А.В. Вплив поєднаного застосування унітіолу, оксигенотерапії та α -токоферолу на ліпідний обмін і перекисне окиснення ліпідів у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1994. 23 с.
9. Ткач С.Н. Электрофизиологическая диагностика и лечение серосодержащими препаратами диабетической полинейропатии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 1982. 24 с.
10. Molgaard H, Hermansen K. Evaluation of cardiac autonomic neuropathy by heart rate variability // In: C.E.Mogensen, E.Standl (eds.). *Research methodologies in human diabetes*. Berlin, New York: de Gruyter. Pt. 1. 1994, 219-240.
11. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М. Веина. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.
12. Седов К.Р., Бобовская Л.Г. Активность некоторых ферментов и их взаимосвязь с сульфгидрильными группами у больных сахарным диабетом // *Сов. медицина*. 1978, № 6, 47-50.
13. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Роль диабетической ангиопатии в патогенезе полинейропатии // *Сов. медицина*. 1986, № 9, 16-20.
14. Кучмеровская Т.М., Донченко Г.В., Клименко А.П. и др. Роль ингибиторов альдозоредуктазы в развитии периферических нейропатий при экспериментальном диабете // *Укр. биохим. журн.* 1997, № 3, 77-82.

Унитиол в лечении больных с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией

С. Н.Ткач

Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

С целью оценки эффективности унитиола в лечении диабетического поражения автономной нервной системы проведено слепое плацебо-контролируемое исследование 37 больных сахарным диабетом I типа с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией. На фоне инсулинотерапии, которая проводилась у всех больных, 22 из них принимали парентеральный курс лечения унитиолом. Остальные 15 пациентов того же возраста и пола, составившие контрольную группу, получали плацебо.

У больных, принимавших унитиол, в отличие от контрольной группы, отмечалась положительная динамика клинической симптоматики кардиоваскулярной автономной нейропатии и функционального состояния автономной нервной системы по данным спектрального анализа сердечного ритма в виде повышения общей спектральной мощности и ее компонент – низкочастотной (LF) – с $4,7 \pm 0,9$ мс² до $15,2 \pm 3,4$ мс² ($P < 0,01$), очень низкочастотной (VLF) – с $28,0 \pm 5,0$ мс² до $94,3 \pm 15,3$ мс² ($P < 0,001$) и тенденция к возрастанию высокочастотной компоненты (HF) – с $19,9 \pm 3,2$ мс² до $61,3 \pm 19,9$ мс² ($0,1 > P > 0,05$). При этом наблюдалось повышение в направлении к нормальному уровню соотношения LF/HF с $0,430 \pm 0,053$ до $0,573 \pm 0,042$ ($P < 0,05$). Кроме того, лечение унитиолом привело к исчезновению у 10 из 22 больных и уменьшению у остальных клинических проявлений кардиоваскулярной автономной нейропатии. Таким образом, унитиол положительно влияет на течение диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии.

Ключевые слова: диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия, унитиол, спектральный анализ сердечного ритма.

Unithiol in the treatment of patients with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy

S.M. Tkach

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

In order to estimate the efficacy of unithiol in the treatment of diabetic lesions of the autonomic nervous system, blind placebo-controlled study in 37 patients with type I diabetes mellitus with cardiovascular autonomic neuropathy has been carried out. In the presence of insulin therapy administered to all patients, 22 of them received a parenteral course of unithiol therapy. The other 15 sex and age matched patients of the control group received a placebo.

In patients who received unithiol, unlike the control group, a positive dynamics of clinical symptoms of cardiovascular autonomic neuropathy and of the functional state of the autonomic nervous system was registered according to the data of spectral analysis of heart rate variability in the form of an increase of the total spectral power and of its components. Low-frequency (LF) component increased from $4,7 \pm 0,9 \text{ ms}^2$ to $15,2 \pm 3,4 \text{ ms}^2$ ($P < 0,01$), very low-frequency (VLF) – from $28,0 \pm 5,0 \text{ ms}^2$ to $94,3 \pm 15,3 \text{ ms}^2$ ($P < 0,001$), and high-frequency (HF) component had a tendency to increase from $19,9 \pm 3,2 \text{ ms}^2$ to $61,3 \pm 19,9 \text{ ms}^2$ ($0,1 > P > 0,05$). At the same time, LF/HF ratio increased towards normal level: from $0,430 \pm 0,053$ to $0,573 \pm 0,042$ ($P < 0,05$). In addition, unithiol therapy led to disappearance of clinical symptoms of cardiovascular autonomic neuropathy in 10 out of 22 patients, and to improvement in the rest of them. Thus, unithiol had a positive effect on the course of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.

Key words: diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, unithiol, heart rate spectral analysis.

УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА УРАЖЕНЬ НИРОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

М.І.Буглак

Київська медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шурика, 04112 Київ, Україна

За допомогою ультразвукового сканування з використанням апарату "Toshiba-240" у 171 хворого на цукровий діабет I та II типів з середньою і тяжкою формою захворювання вивчали стан нирок. Серед обстежених було 68 чоловіків та 103 жінки у віці від 18 до 65 років з давністю цукрового діабету від 5 до 30 років.

При клінічному обстеженні у 18 з них був діагностований хронічний пієлонефрит, у 119 – діабетична нефропатія I-III стадії та у 34 пацієнтів – комбіноване ураження нирок (хронічний пієлонефрит + діабетична нефропатія).

Найхарактернішою ознакою ураження нирок у хворих на цукровий діабет було ущільнення чашечко-мискового комплексу у переважній більшості із них і ущільнення паренхіми нирок осередкового і дифузного характеру. Останнє спостерігалось лише у осіб з діабетичною нефропатією і при поєднанні з хронічним пієлонефритом. Практично у всіх хворих з наявністю ущільнення паренхіми нирок спостерігалася артеріальна гіпертензія. Майже у половини обстежених відмічена наявність численних дрібних конкрементів у порожнинних нирок, а в деяких з них – і кальцинатів в їх паренхімі.

Незважаючи на достатньо високу інформативність методу ультразвукового сканування, який дозволяє визначити топографію, розміри і структуру нирок, він не дає можливості проводити диференціальну діагностику діабетичної нефропатії і хронічного пієлонефриту.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, хронічний пієлонефрит, ультразвукова діагностика.

Цукровий діабет – найбільш поширене ендокринне захворювання, спричинене абсолютною чи відносною інсуліновою недостатністю, яка призводить до значного порушення обміну речовин і, в першу чергу, вуглеводного. Останнє в подальшому зумовлює розвиток пізнього діабетичного синдрому з ураженням серцево-судинної, нервової і інших систем, а також внутрішніх органів, в тому числі і нирок.

Діабетична нефропатія (синдром Кімелстіла-Вілсона, інтеркапілярний гломерулосклероз) розвивається майже у половини хворих на цукровий діабет і служить основною причиною їх смерті [1, 2].

Діагностика діабетичної нефропатії утруднена, особливо на ранніх стадіях її розвитку. Поява ж протеїнурії – клінічної ознаки діабетичної нефропатії, свідчить про вже значне, практично безповоротне ураження нирок, яке майже неможливо вилікувати, навіть в разі досягнення стійкої компенсації метаболічних порушень [3, 4].

В свою чергу, протеїнурія може бути одним із проявів хронічного пієлонефриту – неспецифічного запального процесу в чашково-мисковій системі і інтерстиціальній тканині нирок [5]. Відомо, що хронічний пієлонефрит займає перше місце в структурі захворювань нирок [6].

Зниження імунітету, наявність глюкозурії (гарне середовище для розвитку інфекції), а також автономна нейропатія з порушенням пасажу сечі, які часто супроводжують цукровий діабет, – важливі віхи в розвитку запального процесу як в самих нирках, так і в сечовому міхурі [7]. Хронічний пієлонефрит у хворих на цукровий діабет, як правило, протікає безсимптомно, мляво, з періодичним загостренням бактеріального запалення і подальшим розвитком склерозу паренхіми нирок, нерідко ускладнюється нирковою недостатністю та гіпертонією [8]. Загострення хронічного пієлонефриту у них, окрім того,

може призводити до декомпенсації основного захворювання та погіршення перебігу діабетичної нефропатії [8].

Для діагностики запальних процесів в нирках останнім часом широко використовується метод ультразвукового сканування. Перевагою цього метода дослідження є те, що він відносно простий, безпечний, його застосування практично не має протипоказань і передбачає можливість повторних досліджень з метою контролю ефективності лікування. Висока інформативність ультразвукового дослідження інколи дозволяє навіть уникнути проведення більш складних і занадто дорогих досліджень [9].

Мета даної роботи – оцінка можливостей методу ультразвукового сканування в діагностиці уражень нирок у хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи

Ультразвукове дослідження нирок проводилось за допомогою апарату "Toshiba-240" пацієнту, після попередньої підготовки хворого. Остання полягала у виключенні з харчового раціону солодких, молочних страв, ягід і фруктів і прийманні активованого вугілля (по 2 таблетки 3 рази в день) протягом 3-х діб перед дослідженням; призначення очисної клізми в 22.00 напередодні його проведення.

Обстежений 171 хворий на цукровий діабет у віці 18-65 років, в тому числі до 20 років – 15 чоловік, від 20 до 40 років – 60, від 40 до 60 років – 58 чоловік і старших 60 років – 38 хворих. Серед обстежених було 68 чоловіків і 103 жінки. Тяжка форма цукрового діабету була у 150 хворих, середньої тяжкості – у 21. Лабільний перебіг захворювання з наявністю частих гіпоглікемій і кетоацидозу, а інколи і коматозних станів, спостерігався у 83 хворих, у решти – діабет був стабільним. Тривалість хвороби до 5 років була у 9 пацієнтів, від 5 до 10 років – у 39, у решти – понад 10 років.

Всі обстежені хворі на цукровий діабет були розділені на 3 групи:

I – з наявністю хронічного пієлонефриту – 18 осіб;

II – з комбінованим ураженням нирок (діабетична нефропатія+хронічний пієлонефрит) – 34 хворих;

III – з діабетичною нефропатією – 119 осіб.

Діагноз хронічного пієлонефриту у обстежених хворих був встановлений на підставі даних анамнезу, котрий свідчив про перенесений раніше гострий запальний процес, в тому числі сечовидільних органів (пієліт, цистит), скарг пацієнтів, характерних клінічних ознак захворювання та лабораторних даних. Серед останніх патогноманічними були: лейкоцитурія у посданні з бактеріурією, збільшення екскреції з сечею β_2 -мікроглобуліну і зміни екскреторного сегменту радіоренограми, котрі носили асиметричний характер.

На користь наявності діабетичної нефропатії (I-III стадії) свідчила давність цукрового діабету (як правило, понад 10 років), клінічні прояви цього ускладнення, а також результати лабораторних досліджень. Останні характеризувались зміною білкового складу плазми крові, підвищенням рівнів залишкового азоту, креатиніну, азоту сечовини, показників добової протеїнурії, клубочкової фільтрації та ниркового кровообігу (радіоангіографія нирок).

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів ультразвукового дослідження стану нирок у хворих на цукровий діабет свідчить про те, що найхарактернішою ознакою їх ураження є ущільнення чашечко-мискового комплексу. Якщо вказані зміни були виявлені у половини хворих I групи, то їх частота значно збільшилась у II та III групах. Так, ущільнення чашечко-мискового комплексу у групі хворих з комбінованим ураженням нирок спостерігалось у 31 із 34 обстежених, а в III групі, відповідно, у 95 із 119 пацієнтів. До того ж у 18 хворих, переважно з наявністю діабетичної нефропатії, було відмічено і розширення порожнин нирок.

Поряд з ущільненням чашечко-мискового комплексу майже у 25% обстежених було виявлено зміни паренхіми нирок. Ці зміни спостерігались переважно у хворих II та III груп і носили переважно дрібновогнищевий, рідше – дифузний характер.

Частою знахідкою при ультразвуковому скануванні нирок у обстежених нами хворих була наявність численних дрібних конкрементів в порожнинах нирок (65 випадків), дещо рідше – кальцинатів в їх тканині. Останні були вияв-

лені лише у хворих II та III груп (26 випадків). Поодинокі випадки кістозних змін в нирках, а також нефроптозу спостерігались у всіх 3-х групах обстежених.

Ніяких патологічних змін в нирках при ультразвуковому дослідженні не було виявлено лише у 2-х хворих. Це були пацієнти з невеликою тривалістю цукрового діабету, а хронічний пієлонефрит у них був виявлений лише рік тому. Отже, найбільш постійною ознакою ураження нирок, як специфічного для цукрового діабету, так і запального характеру, є ущільнення чашечко-мискового комплексу.

Ряд авторів [10-12] свідчить про те, що у хворих хронічним пієлонефритом (без цукрового діабету) окрім ущільнення чашечко-мискового комплексу, його деформації, явищ застою, спостерігається ущільнення і зменшення паренхіми нирок за рахунок склеротичних змін в останній. Це підтверджується асиметричним підвищенням ехогенності нирок, котра носила як вогнищевий, так і дифузний характер. Безсумнівно, що приєднання хронічного пієлонефриту до довгоіснуючого цукрового діабету, котрий сам по собі супроводжується специфічним ураженням паренхіми нирок, може погіршувати їх стан. В результаті рубцевого переродження паренхіми, як правило, розвивається нефрогенна гіпертонія [13]. Це підтверджується і результатами наших досліджень: у переважній більшості хворих, у котрих було виявлено ущільнення паренхіми нирок, спостерігалось і підвищення артеріального тиску.

Наявність кальцинатів в паренхімі нирок, виявлених в результаті досліджень, свідчить на користь порушень мінерального обміну у хворих II і III груп. Вірогідно, що вказані зміни обумовлені розвитком системного остеопорозу у осіб старших 45 років, які в основному складали ці групи. Серед останніх переважно були жінки. Відомо, що на тлі інволюції статевих залоз, особливо у жінок, часто розвивається системний остеопороз з "вимиванням" кальцію із кісток і відкладанням його в різних органах, в тому числі і в нирках, та виведенням його із сечею [14].

В нормально функціонуючій нирці конкременти утворюватись не можуть, тільки зміна функції ниркового нефрону, який відповідає за кінцевий склад сечі, спричинює їх формування [15]. До порушення функції нирок призводять численні фактори: вроджені і набуті нефропатії, аномалії органів сечової системи, погіршення обмінних процесів, гіперфункція прищитовидних залоз, запальні процеси будь-якої локалізації, в тому числі і в органах сечовидільної системи, патологія травного каналу. Особливе місце займає порушення уродинаміки, котре призводить до підвищення концентрації сечі, допомагаючи тим самим процесу утворення конкрементів [13, 16].

Формування конкрементів у обстежених нами хворих на цукровий діабет може бути обумовлене декількома факторами. Це, насамперед, наявністю у частини з них діабетичної нефропатії, хронічного запального процесу сечовидільної системи, а також порушення обміну речовин, в тому числі мінерального. Не можна виключити і ролі автономної нейропатії сечовидільної системи, котра зустрічається в 57,4% хворих на цукровий діабет [17]. Остання може зумовити порушення пасажу сечі з підвищенням тиску в мисках і чашечках і відповідно концентрації сечі, що й призводить до випадання солей в осадок і утворення конкрементів. В свою чергу, порушення впливу сечі допомагає розвитку запального процесу в нирках і формуванню конкрементів.

Підвищення тиску в мисках і чашечках викликає в подальшому розширення порожнин нирок, в тому числі каналців, яке може супроводжуватись порушенням функції епітелію. В тій же мірі підвищення внутрішньониркового тиску обумовлює погіршення кровообігу в клубочках з наступним зниженням клубочкової фільтрації і розвитком хронічної ниркової недостатності. Інколи процес може переходити в калькульозний гідронефроз або призвести до руйнування паренхіми нирок (піонефроз) [16].

Підсумок

Таким чином, на основі одержаних даних можна зробити висновок про те, що ультразвукове сканування є методом дослідження, котрий дає об'єктивну інформацію про стан нирок у хворих на цукровий діабет. Він дозволяє визначити топографію, розміри та структуру органів і навіть побічно судити про їх функціональний стан.

В той же час вказаний метод не дає можливості проведення диференціальної діагностики діабетичної нефропатії і хронічного пієлонефриту у хворих на цукровий діабет.

Література

1. Ефимов А.С. Энциклопедия семейного врача. К.: Здоров'я, 1995, т.2, с. 128.
2. Шестакова М.В., Дедов И.И., Мухин Н.А., Шереметьева О.В. Метаболические и гемодинамические аспекты диабетической нефропатии // Пробл. эндокринологии. 1993, 39, № 3, 55-57.
3. Карабун П.М. Диагностика и лечение диабетической нефропатии: Метод. письмо. К., 1990. 4 с.
4. Rudberg S., Ullman E., Dahlquist G. Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria – a longitudinal study in children with type I (insulindependent) diabetes mellitus // Diabetologia. 1994, 37, 313-320.
5. Питтель А.Я., Кириченко Л.А., Киреева Т.П. и др. Анализ структуры нефропатий по данным нефрологического центра // Урология и нефрология. 1988, № 1, 53-56.
6. Джавад Заде С.М. Современный взгляд на патогенез, течение и лечение мочекаменной болезни // Урология. 1999, № 5, 10-12.
7. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум паблишинг, 1998. 427 с.
8. Петров Д.А., Игнашин Н.С. Ультразвуковые методы в диагностике и лечении пиелонефрита // Урология и нефрология. 1998, № 5, 48-51.
9. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. Санкт-Петербург: Питер, 1996. 230 с.
10. Алекс Р.О. Гнойная хирургия. Рига, 1990. 10 с.
11. Игнашин Н.С. Ультрасонография в диагностике и лечении урологических заболеваний. М., 1993. 37 с.
12. Пилипенко Н.В., Назаренко В.А. Ультразвуковая диагностика в урологии. М.: Медицина, 1993. 27 с.
13. Яненко Э.К., Кульба Л.Г., Борисюк И.В. и др. Коралловидный нефролитиаз (клиника, диагностика, лечение): Метод. рекоменд. М., 1986. 5 с.
14. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология (руководство для врачей), изд. 2-е перераб. М.: Медицинское информационное агенство, 1997. 306 с.
15. Лопаткин И.А., Яненко Э.К., Румянцев В.Б., Данилков А.П. Окклюзионный фактор в развитии осложнений мочекаменной болезни // Урология и нефрология. 1999, № 1, с. 5.
16. Яненко Э.К. Коралловидный нефролитиаз: Дисс. докт. мед. наук. М., 1980.
17. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 133 с.

Ультразвуковая диагностика поражений почек у больных сахарным диабетом

Н.И. Буглак

Киевская медицинская академия последипломного образования им.П.Л.Шутики, 04112 Киев, Украина

С помощью ультразвукового сканирования с использованием аппарата "Toshiba-240" у 171 больного сахарным диабетом I и II типов со средней и тяжелой формой заболевания изучали состояние почек. Среди обследованных было 68 мужчин и 103 женщины в возрасте от 18 до 65 лет с длительностью сахарного диабета от 5 до 30 лет.

При клиническом обследовании у 18 из них был диагностирован хронический пиелонефрит, у 119 – диабетическая нефропатия I-III стадии и у 34 пациентов – комбинированное поражение почек (хронический пиелонефрит + диабетическая нефропатия).

Наиболее характерным признаком поражения почек у больных сахарным диабетом явилось уплотнение чашечно-лоханочного комплекса у подавляющего большинства из них и уплотне-

ние паренхимы почек очагового и диффузного характера. Последнее наблюдалось лишь у лиц с диабетической нефропатией и при сочетании ее с хроническим пиелонефритом. Практически у всех больных с наличием уплотнения паренхимы почек наблюдалась артериальная гипертензия. Почти у половины обследованных отмечено наличие множественных мелких конкрементов в полостях почек, а у некоторых из них – и кальцинатов в их паренхиме.

Несмотря на достаточно высокую информативность метода ультразвукового сканирования, позволяющего определить топографию, размеры и структуру почек, он не дает возможности проводить дифференциальную диагностику диабетической нефропатии и хронического пиелонефрита.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хронический пиелонефрит, ультразвуковая диагностика.

Ultrasonic diagnosis of kidney lesions in diabetic patients

M.I. Buglak

P.L. Shupyk Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev 04112, Ukraine.

Kidney status was studied in 171 patients with moderate and grave forms of type I and II diabetes mellitus by ultrasonic scanning with "Toshiba-240". Among the subjects under study there were 68 males and 103 females aged from 18 to 65 years with diabetes duration from 5 to 30 years.

Clinical examination showed chronic pyelonephritis in 18 out of these patients, diabetic nephropathy stage 1-3 in 119, and a combined lesion of kidneys (chronic pyelonephritis + diabetic nephropathy) in 34 patients.

The most characteristic sign of kidney lesion in diabetic patients was an induration of caliceal-pelvic complex in most of them, and focal and diffuse induration of kidney parenchyma. The latter was observed only in patients with diabetic nephropathy when it was associated with chronic pyelonephritis. Practically in all patients with induration of kidney parenchyma arterial hypertension was noted. Almost in half of the studied subjects multiple small concretions in kidney cavities were reported, and in some of them calculi in kidney parenchyma were also noted.

In spite of a sufficient informativity of ultrasonic scanning which allows to determine kidney topography, size and structure, this method does not allow a differential diagnosis of diabetic nephropathy and chronic pyelonephritis.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, chronic pyelonephritis, ultrasonic diagnosis.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОПЛЕРОГРАФИЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОГО ОТДЕЛА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Т.Е. Михайличенко, Л.Г. Осинская, Г.В. Максецкая, А.Ю. Юркевич,
А.Т. Кузенкова*

*Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького,
83003 Донецк, Украина*

Обследовано 90 больных сахарным диабетом (СД), из них у 60 был инсулинзависимый и у 28 – инсулиннезависимый СД. Больным проведена ультразвуковая доплерография экстракраниального отдела магистральных артерий головы (МАГ) и исследованы апопротеины А и В в сыворотке крови. Установлено, что у больных инсулинзависимым СД в возрасте до 30 лет, с продолжительностью заболевания до 10 лет хроническая гипергликемия сопровождается нарушением аполипопротеинового состава сыворотки крови с нарастанием коэффициента атерогенности. С увеличением длительности заболевания (более 10 лет), возраста больных (более 30 лет) усугубляющиеся метаболические нарушения приводят к атеросклеротическому поражению экстракраниального отдела МАГ. Структурным нарушениям сопутствуют функциональные: снижение скоростных показателей по общей сонной артерии, внутренней сонной артерии и надблоковой артерии.

Ключевые слова: сахарный диабет, атеросклероз, магистральные артерии головы, ультразвуковая доплерография.

Смертность больных сахарным диабетом (СД) в результате сосудистых заболеваний головного мозга занимает второе место после инфаркта миокарда [1]. Изменения сосудистого русла при СД представляют собой сочетание диабетической микроангиопатии и раннего распространённого атеросклероза церебральных сосудов [2].

При атеросклеротическом поражении гистологически наблюдается воспалительная реакция с пролиферацией интимы сосудистой стенки, накоплением в этом месте липидов, в основном, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [3]. Сахарный диабет может ускорить процесс атерогенеза несколькими путями [4-6]. Под действием гормона роста усиливается пролиферация гладкомышечных клеток. Повышенный синтез тромбосана способствует адгезии тромбоцитов и выделению митогена, который стимулирует пролиферацию. При СД, как одно из проявлений липемии, повышен уровень ЛПНП и снижено содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Неферментативное гликолизирование, обусловленное гипергликемией, увеличивает соотношение ЛПНП/ЛПВП [7]. Наряду с этим в быстром прогрессировании атеросклероза при СД играет роль эндогенная и экзогенная гиперинсулинемия. Инсулин, подавляя липолиз, усиливает синтез холестерина, фосфолипидов в стенках сосудов.

Следовательно, развитию атеросклероза при СД способствуют такие специфические нарушения, как гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия, изменения свёртывающей системы крови, а также артериальная гипертензия, чаще встречающаяся у больных СД в отличие от лиц, не страдающих диабетом.

По данным ангиографических и патоморфологических исследований установлено, что в патогенезе ишемических заболеваний головного мозга в 40 -

50% случаев значительную роль играет атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела магистральных артерий головы (МАГ) [8, 9]. В последнее десятилетие в клинической практике широко применяются методы неинвазивного исследования кровотока в артериях дуги аорты и сосудах мозга. Одним из них является ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Неинвазивность, простота позволяют использовать этот метод в целях выявления начальных форм цереброваскулярных заболеваний для проведения профилактики ишемических поражений головного мозга.

Опубликовано целый ряд работ, посвященных оценке состояния МАГ у больных с атеросклерозом [10, 11]. В то же время имеются немногочисленные сведения [12] о нарушении гемодинамики по МАГ у больных СД без клинических проявлений цереброваскулярной патологии.

В связи с этим целью работы явилось исследование экстракраниального отдела МАГ методом УЗДГ у больных СД в зависимости от продолжительности диабета, возраста пациентов, типа СД и нарушения липидного обмена.

Материалы и методы

Обследовано 90 больных СД, из них 60 больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), 28 – инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД). Соответственно изменениям на УЗДГ больные разделены на три группы.

Визуализацию магистральных артерий головы на шее проводили секторальным карандашным датчиком, генерирующим ультразвуковые колебания в диапазоне от 4-8 кГц с помощью аппарата VasoFlo-3С фирмы "Sonicad" (Великобритания). Действие прибора основано на регистрации эффекта Допплера, сущность которого заключается в сдвиге частоты посылаемого ультразвукового сигнала при отражении его от движущихся форменных элементов крови.

Исследование сонных артерий выполняли в положении больного лёжа на спине, при этом голову пациента располагали на 45° в сторону, противоположную стороне обследования. Ультразвуковой датчик располагали по переднему и заднему краю *m.sternocleidomastoideus*. Визуализацию общей сонной артерии (ОСА) начинали с её проксимальной трети, перемещая датчик до её бифуркации. При исследовании внутренней сонной артерии (ВСА) датчик поворачивали в латеральном направлении. Изменяли угол наклона датчика до получения максимально звукового сигнала. Запись линейной скорости кровотока надблоковой артерии (НА) проводили при закрытых глазах. Датчик устанавливали у внутреннего угла глаза, направляли его к верхней стенке глазницы и медиально. Определяли скорость кровотока в ОСА, ВСА и НА с обеих сторон. Проводили сравнение скоростей в симметричных точках.

При визуальной оценке состояния сосудистого русла оценивались следующие характеристики: проходимость, размеры сосуда, состояние комплекса интима-медиа, наличие изменений внутри сосуда. Оценку комплекса интима-медиа проводили в ОСА. Для вычисления среднего значения измеряли величину комплекса в трёх исследуемых точках: в дистальной, средней, проксимальной. За нормальную величину принимали абсолютное значение, меньшее или равное 1,0 мм [13].

Уровень апопротеидов Apo-A и Apo-B в сыворотке крови исследовали методом Avogago et al. с помощью наборов фирмы "Kone" (Франция). Коэффициент атерогенности сыворотки крови больных вычисляли, исходя из соотношения Apo- В/Apo-А.

Гликолизированный гемоглобин исследовали с помощью наборов, выпускаемых фирмой "Лахема" (Чехия).

Интерпретацию полученных данных осуществляли с использованием сравнения средних по критерию t Стьюдента.

Контрольную УЗДГ экстракраниального отдела МАГ провели у 20 здоровых лиц в возрасте от 20 до 40 лет и у 12 человек в возрасте от 40 до 60 лет. Величина комплекса интима-медиа колебалась от 0,7 до 1,1 мм ($0,9 \pm 0,14$), что совпадало с литературной нормой. Скоростные показатели в НА колебались у обследуемых от 2,2 до 2,6 кГц ($2,4 \pm 0,15$), в ОСА – от 2,7 до 3,4 кГц ($3,05 \pm 0,23$), в ВСА – от 2,3 до 2,7 кГц ($2,5 \pm 0,14$).

Результаты и их обсуждение

Первую группу составили 30 больных ИЗСД в возрасте от 16 до 32 лет, с длительностью заболевания от 3 до 10 лет. У 17 больных диагностирована

средняя степень тяжести течения диабета, у 13 больных –тяжелое течение; 14 больных находились в состоянии субкомпенсации, 16 – декомпенсации.

При сонографии визуализировались сосуды с ровными контурами, свободным просветом. Средняя величина комплекса интима-медиа достоверно не отличалась от контрольной группы (табл.). При анализе скоростных показателей установлено ускорение кровотока по ВСА в среднем на 30%, НА – на 46% в сравнении с контролем. Повышение скоростных показателей у больных этой группы, вероятно, связано с неизменной резистентностью сосудов и реакцией на проводимое обследование.

Таблица. Показатели УЗДГ магистральных артерий головы и содержание апопротеидов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом

	Комплекс интима-медиа, мм	ОСА, кГц	ВСА, кГц	НА, кГц	Аро-А, г/л	Аро-В, г/л	Коэффициент атерогенности	HbA _{1c} , ммоль фруктозы /гHb
Контроль (n=20)	0,9±0,14	3,05±0,23	2,5±0,14	2,4±0,15	0,98±0,26	1,22±0,22	1,24±0,14	3,5-7,0
I группа (n=30)	0,92±0,12	3,29±0,47	3,82±0,42°	3,52±0,53°	1,05±0,21	1,89±0,39°	1,8±0,17°	8-12
II группа (n=32)	1,46±0,12° (n=10)	3,04±0,33 (n=16)	2,77±0,14 (n=16)	2,7±0,35 (n=16)	0,43±0,11*	1,7±0,14	3,95±0,35*	9-12
	1,96±0,28° (n=22)	1,97±0,12* (n=16)	2,14±0,12* (n=16)	1,96±0,1* (n=16)				
III группа (n=28)	1,43±0,14**	1,89±0,17**	2,09±0,19**	2,23±0,29*	0,46±0,16*	2,16±0,18**	4,47±0,39*	8-11

Примечание. $P < 0,05$ при сравнении: ° - с контролем, * - с I группой, ** - со II группой.

Уровень Аро-А в сыворотке крови у обследуемых больных оставался в пределах контроля, содержание Аро-В достоверно возросло в среднем на 35%; соответственно увеличился индекс атерогенности в среднем на 31%.

Вторая группа включала 32 пациента ИЗСД в возрасте от 30 до 40 лет, с продолжительностью заболевания от 10 до 15 лет и более. У 3 больных установлена средняя степень тяжести течения диабета, у 29 – тяжелое течение; у 14 пациентов была субкомпенсация углеводного обмена, у 18 – декомпенсация.

При сонографии диагностировались сосуды с утолщенными, рыхлыми, гетерогенными, многослойными контурами, с неровной внутренней поверхностью. Отмечено достоверное увеличение комплекса интима-медиа у всех больных. В просвете сосудов наблюдались пристеночные атероматозные отложения, а также атероматозные бляшки, гемодинамически не значимые. Выявленные атероматозные бляшки по структуре были гомогенными, умеренной эхоплотности, с ровной поверхностью, по распространённости – локальные или полуконцентрические. У 4 больных обнаружены атеросклеротические бляшки, суживающие просвет сонной артерии на 40 - 50%.

Показатели скорости кровотока у половины больных не отличались от контроля, но отмечалась направленность к снижению скорости кровотока по ОСА, ВСА и НА в сравнении с I группой, не имеющая статистического подтверждения. У второй половины больных установлено достоверное уменьшение скоростных показателей в сравнении с контролем и I группой, соответственно, по ОСА – в среднем на 8% и 40 %, по ВСА – на 15% и 44%, по НА – на 18% и 44%.

Содержание Аро-А в сыворотке крови у всех больных II группы достоверно уменьшилось в сравнении с контролем, в среднем на 59%, тогда как содержание Аро-В превысило уровень контроля в среднем на 28%. В сравнении с I группой уровень Аро-В у больных II группы не изменился. Существенное снижение Аро-А обусловило высокий коэффициент атерогенности, достоверно превышающий таковой в I группе, в среднем на 50%, а показатели контроля – в 3 раза.

Третья группа включала 28 больных ИНСД в возрасте от 42 до 60 лет. Из них у 18 пациентов диагностирована средняя степень тяжести, у 10 – тяжелое течение диабета. Длительность заболевания у 12 больных составила 5 – 10 лет, у 16 – более 10 лет. На момент обследования все больные находились в состоянии субкомпенсации.

При ультразвуковом обследовании визуализировались гетерогенные, уплотненные, утолщенные стенки сосудов. В просвете сосудов определялись пристеночные атероматозные отложения и атероматозные бляшки, у 60% больных суживающие просвет сонной артерии на 30-50%. Атероматозные бляшки были гомогенные или гетерогенные с ровной поверхностью, чаще полуконцентрические (у 2 больных концентрические) и распространенные. Величина комплекса интима-медиа превышала показатели контроля и I группы в среднем на 30%, но достоверно не изменялась в сравнении со II группой. Средние величины скоростных показателей не отличались от II группы, но имели тенденцию к снижению по ОСА и ВСА.

Уровень Аро-А в сыворотке крови также значимо не отличался от II группы, но показатель Аро-В достоверно возрос в сравнении со II группой в среднем на 20%, что определило увеличение коэффициента атерогенности при сравнении с контролем в среднем в 3 раза, с I группой – в 2,5 раза, со II группой – на 12%.

Таким образом, при ультразвуковом исследовании экстракраниального отдела МАГ у больных I группы не выявлено патологических нарушений. При этом у обследуемых пациентов отмечено повышение индекса атерогенности за счёт увеличения Аро-В, что следует рассматривать как результат дислипотеидемии на фоне некомпенсированного диабета.

У больных II группы установлены изменения сосудистой стенки, присущие атеросклерозу: изменение контуров сосудов, увеличение комплекса интима-медиа, наличие в просвете сосудов атероматозных отложений, бляшек. Структурным нарушениям сопутствовало снижение (или тенденция к снижению) скоростных показателей по исследуемым артериям. Выявленным изменениям сосудистой стенки соответствовал высокий уровень атерогенности как за счёт снижения Аро-А, так и за счёт повышения Аро-В.

В III группе изменения при УЗДГ соответствовали распространенному атеросклерозу: атероматозные отложения у 60% больных суживали просвет артерий до 30-50%. В этой группе отмечен самый высокий уровень атерогенности за счёт увеличения Аро-В. Наряду с этим, величина комплекса интима-медиа и скоростные показатели у больных ИНСД значимо не отличались от II группы. Отсутствие значимых отличий у больных II и III групп при измерении комплекса интима-медиа и скоростных показателей подтверждает общепринятое мнение, что сахарный диабет является фактором риска атеросклероза и создает условия для ускоренного развития атеросклероза у молодых пациентов. Вместе с тем, наиболее высокий индекс атерогенности у старшей возрастной группы, возможно, связан с сопутствующими заболеваниями и факторами, создающими условия для развития АС. По этой же причине не выявлено зависимости структурных нарушений МАГ от длительности заболевания у больных ИНСД.

Проведенное исследование не установило прямой взаимосвязи между гликолизированным гемоглобином и структурными нарушениями МАГ. Од-

нако роль хронической гипергликемии в развитии макроангиопатий не вызывает сомнений. У обследованных больных декомпенсация углеводного обмена сопровождалась увеличением коэффициента атерогенности сыворотки крови. Следовательно, постепенно накапливающиеся количественные изменения (возникшие и усугубляющиеся липидные нарушения на фоне хронической гипергликемии) на определенном этапе переходили в качественные (атеросклеротическое поражение МАГ).

Основываясь на полученных нами данных, считаем целесообразным и необходимым проводить УЗДГ экстракраниального отдела МАГ у больных СД с целью ранней диагностики структурных нарушений, профилактики и своевременного лечения атеросклеротического поражения.

Выводы

1. У больных ИЗСД в возрасте до 30 лет с длительностью заболевания до 10 лет хроническая гипергликемия сопровождается нарушением аполипопротеидного состава сыворотки крови с нарастанием коэффициента атерогенности.

2. С увеличением длительности заболевания (более 10 лет), возраста больных (более 30 лет) усугубляющиеся метаболические нарушения приводят к атеросклеротическому поражению экстракраниального отдела МАГ. То есть, количественные изменения (нарушение липидного обмена) на определенном этапе приводят к качественным – развитию макроангиопатии.

3. При атеросклеротическом поражении МАГ структурным нарушениям сопутствуют функциональные – снижаются скоростные показатели по ОСА, ВСА и НА.

Литература

1. Тропко М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. К., 1996. 152 с.
2. Маньковский Б.Н. Сосудистые церебральные нарушения у больных сахарным диабетом // Журнал неврол. психиатр. 1990, 90, N 7, 123-127.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер, 1995. 304 с.
4. Балаболкин М.И., Кремнинская В.М. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета // Терап. архив. 1999, N 10, 5-12.
5. Ефімов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989, 12-136.
6. Merrin P.K., Renton S., Fisher C. Serum lipids and apolipoproteins their relation with macrovascular disease type I diabetes // J. Diabet Med. 1994, 11, Suppl. 4, 402 – 406.
7. Вербовая Н.И., Лебедева Е.А. Роль гликолизированных продуктов метаболизма в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. 1997, 43, N 1, 43-46.
8. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: Медицина, 1976. 282 с.
9. Fiscaro M., Da-Col P.G. et al. Early carotid atherosclerosis in asymptomatic adults with primary moderate hypercholesterolemia: a case – control study // Atherosclerosis. 1994, 106, Suppl. 2, 255-261.
10. Кунцевич Г.И., Шутихина И.В., Барабашкина А.В. Результаты ультразвукового исследования в В-режиме общих сонных артерий в общей популяции и у лиц, страдающих сахарным диабетом // Ультразвуковая диагностика. 1997, N 1, 19-25.
11. Ронкин М.А., Назинян А.Г. Значение ультразвуковой и транскраниальной доплеросонографии при каротидных ишемических инсультах // Росс. мед. журнал. 1998, N 5, 31-33.
12. Кунцевич Г.И., Шутихина И.В. Влияние терапии верапамилом и алликором на эволюцию атеросклероза в сонных артериях по данным ультразвукового исследования в В-режиме // Ультразвуковая диагностика. 1998, N 4, 39-43.

13. Bond M.G., Harriet L. Strickland et al. Interventional clinical trials using noninvasive ultrasound and points: The multicenter isradipini / Diuretic Atherosclerosis Study // J. Cardiovascular pharmacology. 1990, 15, Suppl. 1, 30-33.

Ультразвукова доплерографія екстракраніального відділу магістральних артерій голови у хворих на цукровий діабет

Т.Є.Михайличенко, Л.Г.Осинська, Г.В.Максецька, А.Ю.Юркевич, А.Т.Кузенкова
Донецький державний медичний університет ім. М.Горького, 83003 Донецьк, Україна

Обстежено 90 хворих на цукровий діабет (ЦД), з яких у 60 був інсулінозалежний і у 28 – інсулінонезалежний ЦД. Хворим проведена ультразвукова доплерографія екстракраніального відділу магістральних артерій голови (МАГ) і визначено апопротеїди А і В у сироватці крові. Встановлено, що у хворих на інсулінозалежний ЦД у віці до 30 років, тривалістю захворювання до 10 років хронічна гіперглікемія супроводжується порушенням аполіпропротеїнового складу сироватки крові із зростанням коефіцієнта атерогенності. Із збільшенням тривалості захворювання (більше 10 років), віку хворих (більше 30 років) посилення метаболічних розладів призводить до атеросклеротичного ураження екстракраніального відділу МАГ. Структурні порушення супроводжуються функціональними: зниженням швидкісних показників з загальної сонної артерії, внутрішньої сонної артерії та надблокової артерії.

Ключові слова: цукровий діабет, атеросклероз, магістральні артерії голови, ультразвукова доплерографія.

Ultrasonic dopplerography of the extracranial department of head mainline arteries in diabetic patients

T.E. Mikhailichenko, L.G. Osinskaya, G.V. Maxeckaya, A.U. Urkevich, A.T. Kuzenkova
M.Gorky State Medical University, 83003 Donetsk, Ukraine

The examination of 90 patients with diabetes mellitus (DM) was made, of them 60 patients had insulin-dependent DM and 28 patients had non-insulin-dependent DM. Ultrasonic dopplerography of the extracranial department of head mainline arteries (HMA), investigation of apoproteids A and B of blood serum were performed. It was established, that in insulin-dependent diabetic patients at the age under 30 years, with the duration of the disease up to 10 years chronic hyperglycemia was accompanied by abnormality of apolipoproteids structure of blood serum with the increasing atherogenic coefficient. With the increase of the duration of the disease (more than 10 years) and patients' age (more than 30 years) aggravating metabolic disorders result in atherosclerotic damage of the extracranial department of HMA. Structural disorders are accompanied by functional ones: decrease of high speed parameters on the common carotid artery, internal carotid artery and supratrochlear artery.

Key words: diabetes mellitus, atherosclerosis, head mainline arteries, ultrasonic dopplerography.

ВПЛИВ КОМПЕНСАЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ НА ПРОВІДНІСТЬ І РИТМ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

М.Д. Потолочна

Республіканська клінічна лікарня при Кабінеті Міністрів України, 01021 Київ, Україна

Одним із проявів серцевої патології є порушення серцевого ритму і провідності. Метою даної роботи є оцінка стану провідної системи серця у хворих на цукровий діабет II типу в залежності від тривалості, тяжкості і стану компенсації захворювання. За допомогою холтеровського моніторингування ЕКГ, стандартної ЕКГ обстежені 59 хворих на цукровий діабет II типу з різними видами аритмії і 27 хворих без або з незначними порушеннями серцевого ритму та провідності. Обстеження хворих проводилося у стані компенсації і декомпенсації захворювання. Аналіз отриманих результатів показав, що у 82,1% хворих на цукровий діабет II типу найхарактернішою формою аритмії є шлуночкова екстрасистолія, пароксизми якої у 62% хворих співпадали зі станом гіпоглікемії. У хворих в стані гіперглікемії з ознаками кетоацидозу у 54% електрокардіографічні зміни проявлялися пароксизмами миготливої аритмії та синусової тахікардії. При оцінці зв'язку між тривалістю діабету та аритміями серця не виявлено прямої залежності. Встановлено, що число і тяжкість аритмій у хворих мали залежність від тяжкості діабету, ступеня компенсації захворювання і проявів атеросклеротичних порушень. Однією з основних умов зменшення порушень серцевого ритму та провідності у хворих на цукровий діабет II типу є нормалізація вуглеводного обміну та інших метаболічних розладів у поєднанні, при необхідності, з антиаритмічною терапією.

Ключові слова: цукровий діабет, провідна система серця, гіперглікемія, гіпоглікемія, атеросклероз, холтеровське моніторингування ЕКГ.

Як відомо, ураження серця при цукровому діабеті спричинені діабетичною мікро- та макроангіопатією, порушенням метаболічних процесів у серцевому м'язі і провідній системі внаслідок гіперглікемії і підвищеної утилізації вільних жирних кислот, а також геморагічних та аутоімунних зрушень, гіпоксії тканин, діабетичної кардіальної нейропатії, коронарного атеросклерозу. Ішемічна хвороба діагностована у 16,8% хворих із вперше виявленим цукровим діабетом II типу [1, 2]. Шляхом численних спостережень встановлені подібні порушення серцевої діяльності у хворих ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом II типу, що дає підставу припустити взаємозв'язок цих захворювань [3, 4]. Успіх профілактики і терапії діабетичних ангіопатій визначається розробкою й удосконалюванням методів ранньої діагностики судинних уражень і найбільш адекватного лікування, спрямованого на основні патогенетичні ланки мікроциркуляторних розладів на тлі стійкої компенсації цукрового діабету [5]. Є дані [6] про те, що поява аритмії може бути пов'язана із частими гіпоглікеміями у хворих на інсулінзалежну форму діабету і обумовлена не тільки порушенням вуглеводного обміну, але й іншими видами метаболічних розладів.

Мета нашої роботи – виявити частоту і характер змін серцевого ритму і провідності серця при цукровому діабеті в залежності від тривалості і тяжкості хвороби, станів компенсації і декомпенсації і визначити найбільш прості і вірогідні критерії діагностики, а також необхідність і обсяг медикаментозної корекції.

Матеріали і методи

Для досягнення мети дослідження було проведено обстеження 86 хворих на інсулінзалежний цукровий діабет у віці 42-82 роки (середній вік – $54 \pm 2,5$ роки) з тривалістю захворюван-

ня від уперше діагностованих випадків до 21 року (середня тривалість – $11 \pm 2,1$ років). Серед обстежених – 51 жінка і 35 чоловіків, із яких 11 хворих з легкою формою захворювання, 69 – з середньою і 6 – з тяжкою. Дослідження проводилося у стадії декомпенсації діабету і після нормалізації вуглеводного обміну. У 71 обстеженого діагностувалася артеріальна гіпертензія. Артеріальний тиск корегувався у разі необхідності за допомогою гіпотензивних препаратів. Показники систолічного тиску трималися у межах $135 \pm 7,4$ мм рт. ст., а діастолічного – $80 \pm 6,8$ мм рт. ст.

Велика частина хворих на цукровий діабет обстежена у динаміці перебігу хвороби та у віддалений час повторно (двічі і тричі) з інтервалом у 1-3 роки.

Порушення серцевого ритму і провідності визначали на підставі скарг, даних електрокардіографії, безупинного холтеровського моніторингу електрокардіограми і проведення навантажувальних проб. Виявлялися кореляції з даними лабораторних досліджень і результатами ультразвукової ехокардіографії.

Стан компенсації вуглеводного обміну визначався в залежності від показників глікемії натще, фракційного дослідження глюкози після харчового навантаження і глюкозурії. У 26 хворих було визначено імунореактивний інсулін крові радіоімунологічним методом із використанням стандартних комерційних наборів реактивів.

Центральна гемодинаміка досліджувалася методом ехокардіографічної доплерографії. В залежності від співвідношення величин фактичного і належного хвилинишних об'ємів та відповідно до концепції про типи кровообігу [7, 8] визначався варіант центральної гемодинаміки.

Порівняльний аналіз динаміки електрокардіограм виконувався з урахуванням змін зубця Р, подовження передсердно-шлуночкового інтервалу, зміни QRS, зсуву сегмента ST.

Холтеровське моніторування ЕКГ проводилося протягом 16-24 год на тлі скасування антиангінальних і антиаритмічних препаратів під час проведення процедури. Для запису ЕКГ використовувалися портативні кардіозаписувачі. Враховувалася частота серцевих скорочень, проводився аналіз суправентрикулярної і шлуночкової діяльності, зниження сегменту ST на 1 мм і більше (щодо точки j) горизонтального або косонизхідного характеру тривалістю не менше 1 хв. Визначалася кількість ішемічних епізодів (больових і "німих"), шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол протягом доби.

Основною була група з 59 хворих (група А) із різноманітними порушеннями провідності і серцевого ритму, виявлених при ресстрації стандартної електрокардіограми і методом холтеровського моніторингу ЕКГ протягом 17-24 год, у яких була необхідність в призначенні антиаритмічної терапії. У цій групі було 34 жінки і 25 чоловіків; середній вік хворих – $59,1 \pm 2,6$ роки.

Група порівняння (група Б) складалася із 27 хворих на цукровий діабет із правильним серцевим ритмом або порушеннями серцевого ритму, котрі не мали потреби у спеціальній медикаментозній антиаритмічній терапії. Група включала 17 жінок і 10 чоловіків з середнім віком – $46,4 \pm 1,2$ роки.

Статистичне опрацювання матеріалу проводилося на комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel. Вірогідність розходжень оцінювалася за критерієм t Стьюдента. При вивченні характеру взаємовідносин досліджуваних параметрів використовувався також коефіцієнт кореляції і методи варіаційної статистики [9].

Результати та їх обговорення

Клінічна оцінка стану серцево-судинної системи показала велику частоту скарг хворих і об'єктивних змін із боку серця у хворих групи А. Аналіз результатів (табл. 1) виявив, що ці хворі в стані декомпенсації цукрового діабету частіше пред'являли скарги на болі у ділянці серця, серцебиття, задишку, перебої. У період стабілізації вуглеводного обміну істотно зменшувалася кількість скарг в обох групах.

Порівняльний аналіз даних електрокардіографії спокою (табл. 2) підтверджує більшу частоту і вираженість патології серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет у стані декомпенсації. У хворих основної групи рідше спостерігалася нормальна графіка ЕКГ, частіше виявлялася низьковольтажна крива (34,8%), депресія інтервалу ST, збільшення тривалості хвилі Р (11,9%), інтервалу QT. З усіх хворих на цукровий діабет у стані декомпенсації зміни ЕКГ виявлені у 89,5% групи А і у 37,2% групи Б. Вони значно зменшувалися при нормалізації метаболічних процесів (у групі А – 44,7%, а у групі Б – 10,1%).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між віком і частотою порушень серцевого ритму. Поява аритмії особливо властива хворим у віковій групі $67 \pm 6,2$ років, коли є явні прояви атеросклеротичної ішемічної хвороби серця і коронарної недостатності [4, 6, 10].

Аналізуючи ЕКГ-графіку у хворих на цукровий діабет обох груп (А і Б) за даними стандартної ЕКГ і холтерівського моніторування, частіше спостерігали зміни провідності у вигляді локальних порушень внутрішньошлуночкової провідності (відповідно у 43,1% і 11,5%), уповільнення внутрішньопередсердної провідності (у 8,6% і 3,6%), а також у вигляді блокади ніжок (здебільшого лівої ніжки) пучка Гіса (у 14,2% і 5,1%).

Серед аритмій найчастіше зустрічалася екстрасистоля, що виявлена в групі А під час декомпенсації у 81,5% і у період нормалізації вуглеводного обміну – у 54,6% обстежених (табл. 3). У 65% хворих екстрасистоля не реєструвалася на ЕКГ у стані спокою і виявлялася тільки при холтерівському моніторуванні. Суправентрикулярна екстрасистоля діагностувалася у 20,3% випадків, шлуночкова екстрасистоля – у 69,5% в період декомпенсації. Після нормалізації вуглеводного обміну за даними холтерівського моніторування ЕКГ кількість екстрасистол зменшувалася практично удвічі, що підтверджує залежність порушень ритму серця від стану компенсації захворювання. Також необхідно відмітити, що часті шлуночкові екстрасистולי і екстрасистולי високих градацій (III-V) за Лауном реєструвалися у хворих з тяжким перебігом цукрового діабету. Рідше зустрічались розлади функції синусового автоматизму (у період декомпенсації – у 34,7% і у компенсованому стані – у 17,3%), із них відповідно 10,6% і 5,2% – у вигляді синусової брадикардії, 19,1% і 9,6% – у вигляді синусової тахікардії й 5% і 2,5% – у вигляді приступів миготливої аритмії. Хворі з постійною формою миготливої аритмії в обстеження не включалися.

У 23 хворих із вторинною сульфаніламідорезистентністю екстрасистолічна аритмія частіше виникала у гіпоглікемічному стані, який співпадав з періодом максимальної дії інсуліну [6, 11]. Виникнення екстрасистолічної аритмії також пов'язане зі збільшенням об'єму лівого шлуночка у 43 хворих групи А (за даними ехокардіографічного дослідження), що підтверджує збільшення ризику розвитку аритмій і порушень провідності в залежності від ступеня гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [6, 8]. Гіпертрофія міокарда і тенденція до більшої частоти дилатації лівого шлуночка супроводжувалися у хворих з аритміями вираженим зниженням скорочувальної здатності міокарда [1, 12].

Синусова тахікардія реєструвалася частіше у період наростання гіперглікемії, особливо з ознаками кетоацидозу. Функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет у стані декомпенсації характеризувався зниженням толерантності до фізичного навантаження (у 99,1% хворих групи А і у 78,9% групи Б), неадекватними реакціями з боку артеріального тиску у вигляді різкого підвищення (відповідно у 54,2% і 44,4%), прискоренням частоти серцевих скорочень (у 49,1% і 25,9%) і уповільненим відновленням у період відпочинку. Відносно рідко спостерігалось мерехтіння і тріпотіння передсердь у групі А (6,5%), у групі Б таких змін на ЕКГ не зареєстровано.

Необхідно також відзначити частіше виявлення приступів ішемії міокарда (45,7%) при холтерівському моніторуванні ЕКГ порівняно із даними стандартної ЕКГ (5,1%) у період декомпенсації і відповідно їх зменшення в процесі досягнення компенсації, що виявлялось на ЕКГ (при холтерівському моніторуванні) зміщенням сегменту ST більше, ніж на 1 мм нижче точки j тривалістю понад 1 хв. Нетиповий перебіг стенокардії за типом безбольової форми у хворих на цукровий діабет обумовлений мікроангіопатією, ураженням вегетативної нервової системи з розвитком автономної нейропатії, яка є надто частим ускладненням цукрового діабету [3, 11].

Зважаючи на те, що аритмогенна дія метаболічних розладів у цих хворих вважається прогностично несприятливою [6], корекція аритмій у хворих на цукровий діабет проводилася у першу чергу шляхом добору адекватної цукрознижуючої терапії. У хворих із гіпер- і гіпоглікемічними станами, що суп-

Таблиця 3. Наявність екстрасистол у хворих на цукровий діабет групи А в залежності від стану компенсації хвороби (за даними холтеровського моніторування ЕКГ)

Порушення серцевого ритму	Період декомпенсації		Період компенсації	
	Абс.	%	Абс.	%
Суправентрикулярна екстрасистоія	12	20,3	7	11,8
Групова суправентрикулярна екстрасистоія	4	6,8	2	3,4
Пароксизмальна суправентрикулярна екстрасистоія	4	6,8	1	1,6
Шлуночкова екстрасистоія	41	69,5	22	37,2
В тому числі:				
- з правого шлуночка	19	32,2	9	15,3
- з лівого шлуночка	22	37,2	12	20,3
Часті монотопні екстрасистої (більше ніж 30/год)	17	28,8	9	15,3
Політопні екстрасистої	11	18,6	2	3,4
Парні екстрасистої	12	20,3	3	9,5
Екстрасистої з феноменом "R на T"	1	1,6	-	-

роводжувалися порушеннями ритму серця, на тлі нормалізації вуглеводного обміну спостерігалось значне зменшення частоти аритмій (до 54,9%), у 28,7% – повне зникнення їх і у 16,5% хворих виникала необхідність у призначенні антиаритмічної терапії. Крім того, беручи до уваги виявлені порушення ліпідного й електролітного обміну, хворим з аритміями призначалися одночасно цукрознижуючі, ліпотропні і метаболічні препарати, нітрати.

При доборі антиаритмічної терапії враховувалися види порушень серцевої діяльності. Так, при наявності порушення функції провідності (блокади серця) насамперед скасовувалися лікарські препарати, що уповільнюють синоаурикулярну й атріовентрикулярну провідність через збільшення тривалості рефрактерного періоду Т-клітин синусового вузла (кордарон, бета-блокатори, серцеві глікозиди та ін.) [13]. У таких випадках застосовувалися мембраностабілізуючі препарати, блокатори кальцієвих каналів у середньотерапевтичних дозах у поєднанні з метаболічною терапією.

Висновки

1. У хворих на цукровий діабет II типу у стані гіперглікемії і кетоацидозу порушення ритму серця виявляються у вигляді синусової тахікардії (54% випадків) та пароксизмів миготливої аритмії, що у більшості верифікуються методом холтеровського моніторування ЕКГ.

2. Найбільш частою формою аритмії є шлуночкова екстрасистоія (82,1%), пароксизми якої у 62% випадків збігаються зі станом гіпоглікемії.

3. Зміни провідності діагностуються методом класичної ЕКГ.

4. Нормалізація метаболізму у хворих на цукровий діабет сприяє зменшенню порушень серцевого ритму і провідності.

Література

1. Соколов Е.И., Зайчикова О.С. Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии // Пробл. эндокринолог. 1996, 42, № 6, 20-26.
2. Depres J.P. The insulin-resistance-dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary artery disease // Can. Med. Assoc. J. 1993, 48, 1339-1341.
3. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с.
4. Соколов Е.И., Заев А.П., Ольга Р.П., Морозова Т.П., Жижина С.А., Королевская Л.И. Поражение миокарда при сахарном диабете по данным эхокардиографии // Пробл. эндокринолог. 1996, 42, № 3, 15-17.

5. Яковлев Г.М., Карлов В.А., Дьяконов М.Н., Дикань В.Е. Типы кровообращения здорового человека: нейрогуморальная регуляция энергетического метаболизма в условиях основного обмена // Физиология человека. 1991, №4, 88-105.
6. Зверева К.В., Панова Е.И. Нарушение сердечного ритма и проводимости у больных сахарным диабетом // Новые аспекты лечебно-диагностических методов при сахарном диабете. Горький, 1988, 67-71.
7. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л., 1974. 218 с.
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Медицина, 1993. 374 с.
9. Животовский Л.А. Интеграция полигенных систем в популяциях. М.: Медицина, 1984, 58-64.
10. Панькин В.И. Ранняя диагностика и профилактика диабетических ангиопатий у больных с начальными стадиями сахарного диабета в условиях ЦРБ: Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 1988. 17 с.
11. Чазова Т.Е., Мельниченко Г.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Пробл. эндокринологии. 1998, 44, №6, с. 54.
12. Шипилова Т., Пшеничников И., Лаане П. Значение амбулаторного мониторинга ЭКГ для определения прогноза у больных со стабильной стенокардией // Тер. архив. 1997, № 4, 31-34.
13. Денисюк В.И., Липницкий Т.Н. Диагностика и лечение аритмий сердца. Винница, 1996. 157с.

Влияние компенсации углеводного обмена на проводимость и ритм сердечной деятельности у больных сахарным диабетом II типа

М.Д. Потолочная

Республиканская клиническая больница при Кабинете Министров Украины, 01021 Киев, Украина

Одним из проявлений сердечной патологии являются нарушения сердечного ритма и проводимости. Целью данной работы явилась оценка состояния проводящей системы сердца при сахарном диабете II типа в зависимости от длительности, тяжести и состояния компенсации заболевания. С помощью холтеровского мониторинга ЭКГ, стандартной ЭКГ обследованы 59 больных сахарным диабетом II типа с различными видами аритмий и 27 больных без или с незначительными нарушениями сердечного ритма и проводимости. Обследование проводилось в состоянии компенсации и декомпенсации заболевания. Анализ полученных результатов показал, что у 82,1 % больных наиболее частой формой аритмии являлась желудочковая экстрасистолия, пароксизмы которой у 62% совпадали с состоянием гипогликемии. В состоянии гипергликемии с признаками кетоацидоза у 54 % больных электрокардиографические изменения проявлялись пароксизмами мерцательной аритмии и синусовой тахикардии. При оценке связи между длительностью диабета и аритмиями сердца не выявлено прямой зависимости, однако число и тяжесть аритмий зависели от тяжести диабета, степени компенсации заболевания и выраженности атеросклеротических нарушений. Одним из основных условий уменьшения этих нарушений является нормализация углеводного обмена и других метаболических изменений в сочетании, при необходимости, с антиаритмической терапией.

Ключевые слова: сахарный диабет, проводящая система сердца, гипергликемия, гипогликемия, атеросклероз, холтеровское мониторирование ЭКГ.

The influence of compensation of carbohydrate metabolism on conductivity and heart rhythm in type II diabetic patients

M. D. Potolochna

Republican clinical hospital at Cabinet of Ministers of Ukraine, 01021 Kyiv, Ukraine

The course of ischemic heart disease is characterized by high incidence of heart rhythm and conductivity disorders. In the present research, with the help of standard ECG, ECG-monitoring, the state of heart conducting system was studied in diabetic patients. The received data show the dependence of changes in heart rhythm and conductivity in diabetic on compensation, duration and severity of the disease. The analysis of the received results has shown, that in 82,1 % of patients the most common form of arrhythmia was ventricular extrasystolia coincided with hypoglycemia. In a condition with attributes of hyperglycemia in 54 % of patients ECG changes were shown by paroxysmal atrial fibrillation and tachycardia. One of basic conditions for reduction of these disorders is normalization of carbohydrate metabolism and other metabolic disorders in combination with special therapy, if necessary.

Key words: diabetes mellitus, heart conductivity system, hyperglycemia, hypoglycemia, atherosclerosis, Holter ECG monitoring.

ОЦЕНКА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

К.Ф. Селиванова, А.В. Ушаков, И.В. Боцман, О.В. Глушкова, Д.Д. Дунаева,
Н.В. Корниенко

Крымский государственный медицинский университет им.С.И.Георгиевского,
95006 Симферополь, Украина

Приведены результаты исследования выраженности окислительной модификации белков (ОМБ) крови у 50 больных сахарным диабетом (СД) и 30 больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Показано, что при СД и ИБС под действием процессов свободнорадикального окисления происходит повреждение белковых молекул, сопровождающееся нарушением их структуры и функции, что является важным звеном патогенеза изучаемых заболеваний. Повышенный уровень ОМБ, связанный с наличием при СД хронического оксидативного стресса, является одним из факторов, обуславливающих повышенный риск развития ИБС у данной категории больных, а также утяжеления течения и ухудшения прогноза при инфаркте миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, сахарный диабет, белки, окисление.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) представляют собой область наибольшего внимания современной медицинской науки, так как являются одними из наиболее распространённых причин инвалидизации и смерти в промышленно развитых странах [1]. Указанные заболевания имеют ряд общих патогенетических и клинических характеристик, одной из которых является выраженное развитие атеросклероза. Кроме того, ИБС и СД часто встречаются в сочетании и являются друг для друга взаимоотягощающими факторами [2]. Течение ИБС характеризуется наличием стабильных периодов (стабильная стенокардия, кардиосклероз и др.) и периодов обострения (острые коронарные синдромы), которые отличаются друг от друга как по механизмам развития, так и по клиническим проявлениям и влиянию на прогноз для жизни больного.

Известно, что в патогенезе ИБС и СД важную роль играют процессы свободнорадикального окисления [3, 4]. Нарушение баланса между продукцией активных форм кислорода и способностью антиоксидантных систем к их инактивации приводит к тому, что свободные радикалы вызывают окислительную модификацию различных молекул, сопровождающуюся нарушением их функции [5]. Накоплено большое количество данных о механизмах и роли процессов перекисного окисления липидов в норме и при патологии, в том числе ИБС и СД. Однако известно, что активные формы кислорода также взаимодействуют и с белковыми молекулами, вызывая изменения их структуры и функции [6-8]. Окислительная модификация белков (ОМБ) при патологии человека на сегодняшний день мало изучена. Хотя, исходя из теоретических предпосылок [8], её роль представляется значительной.

Целью работы явилось изучение характера изменений ОМБ при различных вариантах течения ИБС, СД и при их сочетании.

Материалы и методы

Обследовано 80 больных, находившихся на стационарном лечении в инфарктном отделении 6-й городской клинической больницы, кардиологическом отделении Республиканского кардиологического диспансера и эндокринологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко г. Симферополя. У 12 больных имел место СД без признаков наличия ИБС, у 18 – СД в сочетании со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса, у 12 – стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса без СД, у 20 – СД с острым инфарктом миокарда и у 18 – острый инфаркт миокарда без СД. У всех больных, страдавших СД, диагностирован 2-й тип заболевания.

Стабильная стенокардия напряжения и острый инфаркт миокарда были выбраны в качестве образцов стабильного периода и обострения ИБС, так как являются типичными формами указанных вариантов течения заболевания, с наиболее четко очерченными клиническими и патоморфологическими картинами.

Контрольную группу составили 10 здоровых лиц.

От всех обследованных получено согласие на участие в исследовании.

У 44 больных на момент поступления СД уже был диагностирован (длительность заболевания $11,04 \pm 1,06$ лет), у 6 – выявлен впервые. Диагноз стабильной стенокардии напряжения устанавливался на основании наличия типичных клинических проявлений и данных ЭКГ с нагрузочными пробами (велозргометрия либо дозированной ходьба). В группе больных без СД стенокардия II функционального класса имела место в 5 случаях, III класса – в 5 случаях и IV класса – в 2 случаях. Среди больных СД II функциональный класс стенокардии имел место у 6, III – у 9 и IV – у 3 человек.

Диагноз острого инфаркта миокарда устанавливался на основании комплексной оценки клинических, электрокардиографических и лабораторных данных. Передняя локализация инфаркта имела место у 18 больных, задняя – у 15, циркулярный инфаркт – у 4; у одной больной диагностирован инфаркт миокарда правого желудочка. По данным ЭКГ-исследования, крупноочаговый инфаркт был диагностирован у 28 больных, мелкоочаговый (субэндокардиальный) – у 5; в 5 случаях глубину некроза определить не удалось.

Уровень ОМБ сыворотки крови определяли на основе реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков и 2,4-динитрофенилгидразина с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов по методу, предложенному Дубининой Е.Е. с соавт. [7]. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО, Россия) по поглощению при длине волны 370 нм, с последующим перерасчётом на 1 г белка сыворотки крови.

Всем больным забор крови производился при поступлении в стационар, больным с острым инфарктом миокарда – через 12-24 ч после начала болевого приступа либо его эквивалентов – внезапного развития сердечной астмы, парусшений сердечного ритма, проводимости и т. п. Кроме того, у больных с инфарктом исследование также проводилось на 14-й день.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel 97 (Windows 98).

Результаты и их обсуждение

У больных стабильной стенокардией уровень ОМБ достоверно не отличался от показателя контрольной группы и не зависел от функционального класса стенокардии. Показатель ОМБ у больных СД был достоверно выше, чем у здоровых лиц (табл. 1). Кроме того, отмечено, что у больных СД, страдавших стенокардией, выраженность ОМБ была достоверно выше, чем у больных СД без ИБС, при отсутствии в указанных группах различий по степеням тяжести и компенсации СД.

У больных инфарктом миокарда без СД в 1-й день уровень ОМБ также был достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 2). В группе больных с сочетанием СД и инфаркта миокарда отмечено наиболее значительное повышение уровня ОМБ, который достоверно превышал как уровень у здоровых лиц, так и показатели во всех других группах обследованных. В динамике у больных инфарктом миокарда без СД на 14-й день уровень ОМБ достоверно снижался по сравнению с первым днём. При этом различие с контрольной группой, хотя и оставалось, становилось статистически недостоверным, что, возможно, объясняется небольшим количеством наблюдений в данной группе. У больных инфарктом миокарда в сочетании с СД на 14-й день уровень ОМБ оставался практически на уровне первого дня.

Таблица 1. Уровень окислительной модификации белков крови у больных стабильной стенокардией напряжения и сахарным диабетом

Группы обследованных	Уровень ОМБ, ед. (M ± m)	
	1-й день	14-й день
Контрольная группа, n = 10	51,8 ± 6,9	
Больные стабильной стенокардией напряжения, n = 12	55,8 ± 5,7	
Больные СД без ИБС, n = 12	66,7 ± 3,6* ^o	
Больные СД и стабильной стенокардией напряжения, n = 18	84,7 ± 6,4* ^{o#}	

Примечание. $P < 0,05$ при сравнении: * – с контрольной группой, ^o – с больными стабильной стенокардией напряжения, # – с больными СД без ИБС.

Таблица 2. Уровень окислительной модификации белков крови у больных острым инфарктом миокарда

Группы обследованных	Уровень ОМБ, ед. (M ± m)	
	1-й день	14-й день
Контрольная группа, n = 10	51,8 ± 6,9	
Острый инфаркт миокарда у больных без СД, n = 18	74,5 ± 5,8*	60,6 ± 6,4 ^o
Острый инфаркт миокарда у больных СД, n = 20	94,7 ± 5,4*	92,4 ± 8,4*

Примечание. $P < 0,05$ при сравнении: * – с контрольной группой, ^o – показатели в 1-й и 14-й день.

Необходимо отметить, что относительный рост уровня ОМБ при обострении ИБС (1-е сутки инфаркта в сравнении со стабильной стенокардией) на фоне СД составил 11,8%, что было достоверно и значительно меньше, чем при ИБС без СД (33,5%).

Трактовать отсутствие достоверного отличия уровня ОМБ у больных стабильной стенокардией от контрольной группы как аргумент против участия ОМБ в патогенезе коронарного атеросклероза, на наш взгляд, преждевременно, так как отсутствие достоверного отличия может быть связано с небольшим количеством наблюдений. Дальнейшие исследования должны дать более четкий ответ на данный вопрос.

Повышение выраженности ОМБ у обследованных больных СД является проявлением оксидативного стресса, имеющего характер хронического и обусловленного сложными универсальными нарушениями многих звеньев метаболизма, которые носят более-менее постоянный характер. Представляется интересным, что у больных СД со стенокардией отмечались более высокие показатели ОМБ по сравнению с больными диабетом без ИБС. Тот факт, что это не было связано с различиями в группах по тяжести и состоянию компенсации СД, свидетельствует о существовании у больных СД определенных независимых факторов, вероятно генетически обусловленных, которые определяют характер течения процессов свободнорадикального окисления. При этом у лиц с повышенным уровнем активности свободных радикалов наблюдается усиление окислительной модификации белковых молекул, что является одним из факторов, лежащих в основе развития ИБС у больных СД. Так как основным морфологическим субстратом стабильной стенокардии напряжения является атеросклеротический стеноз коронарных артерий, то, вероятней всего, эффект ОМБ в данном случае реализуется через стимуляцию процессов атерогенеза. Хотя, вместе с этим, возможно участие и других механизмов (непосредственное повреждение белковых структур кардиомиоцитов, ведущее к снижению их устойчивости к ишемии, поражение сосудов микроциркуляторного русла и др.).

Обострение ИБС в виде инфаркта миокарда сопровождается повышением активности процессов свободнорадикального окисления, которое обуслов-

лено повреждением и гибелью значительной массы кардиомиоцитов, развитием в миокарде воспалительной реакции с участием нейтрофилов, являющихся мощными донаторами активных форм кислорода, и рядом других механизмов. При развитии инфаркта миокарда у больных, страдающих СД, происходит наложение острого оксидативного стресса на уже имеющийся хронический, чем можно объяснить более низкий относительный рост уровня ОМБ по сравнению с больными ИБС, не страдающими СД. Тем не менее, в группе больных инфарктом миокарда с СД наблюдаются наиболее высокие показатели ОМБ, что приводит к более значительному повреждению различных биологических структур. Отсутствие достоверного изменения уровня ОМБ в динамике у больных с инфарктом миокарда, развившемся на фоне СД, является одним из проявлений замедленного течения репаративных процессов в миокарде, наблюдаемого при сочетании указанных патологий.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при СД и ИБС в результате активного действия процессов свободнорадикального окисления происходит повреждение белковых молекул, сопровождающееся нарушением их структуры и функции. Это является важным звеном патогенеза изучаемых заболеваний и одним из факторов, обуславливающих повышенный риск развития ИБС у больных СД, а также утяжеления течения и ухудшения прогноза при инфаркте миокарда, развившемся на фоне СД.

Выводы

1. При сахарном диабете имеет место повышение уровня окислительной модификации белков, более выраженное у больных со стабильной стенокардией напряжения по сравнению с больными без признаков ишемической болезни сердца.

2. При инфаркте миокарда, развившемся на фоне сахарного диабета, отмечается более высокий уровень окислительной модификации белков, чем у больных инфарктом миокарда без диабета.

3. У больных сахарным диабетом на 14-й день от начала инфаркта окислительная модификация белков остаётся на уровне 1-го дня, в то время как у больных инфарктом без диабета наблюдается её достоверное снижение.

4. При обострении ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда в сравнении со стабильной стенокардией напряжения) у больных сахарным диабетом отмечается меньший относительный рост уровня окислительной модификации белков, чем у больных без сахарного диабета.

Литература

1. Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 229-234.
2. Aronson D., Rayfield E. J., Chesebro J. H. Mechanisms determining course and outcome in diabetic patients who have had acute myocardial infarction (review) // *Ann. Intern. Med.* 1997, 126, 296-306.
3. Gray R. P., Wickens D. G., Patterson D. L. H., Yudkin J. S. Free-radical activity after reperfusion in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction // *Clinical Science.* 1993, 85, 549-555.
4. Ozdemirler G., Mehmetcik G., Oztezcan S. et al. Peroxidation potential and antioxidant activity of serum in patients with diabetes mellitus and myocard infarction // *Horm. Metab. Res.* 1995, 27, 194-196.
5. Поливода Б.И., Конев В.Б., Попов Г.А. Биофизические аспекты радиационного поражения биомембран. М.: Энергоиздат, 1990. 153 с.
6. Арчаков А.И., Мохосоев И.М. Модификация белков активным кислородом и их распад // *Биохимия.* 1989, № 2, 179-186.

7. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения // *Вопр. мед. химии*. 1995, № 1, 24-26.
8. Троицкий Г.В. Дефектные белки: постсинтетическая модификация. К.: Наукова думка, 1991. 232 с.

Оцінка вільнорадикальної модифікації білків крові при цукровому діабеті у поєднанні з ішемічною хворобою серця

К.Ф.Селіванова, О.В.Ушаков, І.В.Боцман, О.В.Глушкова, Д.Д.Дунаєва, Н.В.Корнієнко
Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського, 95006 Сімферополь, Україна

Наведені результати дослідження вираженості окисної модифікації білків (ОМБ) крові у 50 хворих на цукровий діабет (ЦД) та у 30 хворих різними формами ішемічної хвороби серця (ІХС). Показано, що при ЦД та ІХС під впливом процесів вільнорадикального окиснення відбувається пошкодження білкових молекул, яке супроводжується порушенням їх структури та функції, що є важливою ланкою патогенезу цих захворювань. Підвищений рівень ОМБ у поєднанні з притаманним ЦД хронічним оксидативним стресом є одним з чинників, що обумовлюють підвищений ризик розвитку ІХС у цієї категорії хворих, а також погіршення перебігу і прогнозу інфаркта міокарда.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стенокардія, інфаркт міокарда, цукровий діабет, білки, окиснення.

Estimation of free-radical oxidation of blood proteins in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease

K.F.Selivanova, A.V.Ushakov, I.V.Botsman, O.V.Glushkova, D.D.Dunaeva, N.V.Kornienko
S.I.Georgievsky Crimean State Medical University, 95006 Simpheropol, Ukraine

Oxidative modification of blood proteins has been studied in 50 patients with diabetes mellitus and in 30 patients with different coronary heart diseases. It has been shown, that diabetic patients and those with coronary heart disease both had increased levels of oxidative modification of blood proteins compared to healthy persons. The data suggest that oxidative damage of proteins plays a role in pathogenesis of coronary heart disease and diabetes mellitus and is an important factor contributing to the higher incidence of coronary heart disease and the poorer outcome from myocardial infarction in diabetic patients compared to nondiabetic subjects.

Key words: coronary heart disease, angina pectoris, myocardial infarction, diabetes mellitus, proteins, oxidation.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Н.В. Филиппова, Л.А. Стулий, Л.Д. Никитина, Л.П. Левчук, С.А. Чумак, Е.А. Будрейко, Э.А. Михайлова, Д.А. Каишала

Украинский институт охраны здоровья детей и подростков, 61153 Харьков, Украина

Исследованы клинические особенности осложненной сахарного диабета у детей и подростков, в частности, частота диабетической микроангиопатии, нефропатии, гепатоза, нарушений полового созревания, нервно-психических расстройств в зависимости от длительности заболевания и времени его манифестации, а также возраста больных. Доказано, что с наибольшей частотой осложнения сахарного диабета встречаются в группе больных с большой длительностью заболевания, а также среди обследованных, у которых заболевание манифестировало в раннем детском возрасте и препубертатном периоде. Установлено, что у подростков осложнения сахарного диабета встречаются достоверно чаще, чем у детей, независимо от длительности болезни. Описаны клинические особенности проявлений отдельных диабетических осложнений у детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети и подростки, осложнения сахарного диабета.

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом среди детей и подростков Украины [1]. Так, по данным Всемирного регистра, частота сахарного диабета в этой возрастной группе составляет 8-10 % от общего числа больных [2]. Сахарный диабет в детском и подростковом возрасте характеризуется лабильностью и тяжестью течения, быстрым развитием и прогрессированием осложнений [3]. Исследование частоты и характера осложнений сахарного диабета у детей и подростков в зависимости от возраста манифестации и длительности заболевания, вида используемого инсулина является актуальным, так как это позволит разработать систему профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета, улучшить качество жизни больных, снизить показатели инвалидности и смертности в молодом возрасте.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 175 детей и подростков, больных сахарным диабетом, в возрасте 7-18 лет. Оценка состояния компенсации сахарного диабета осуществлялась с учетом показателей углеводного (гликемия, глюкозурия, гликозилированный гемоглобин) и липидного (β -липопротеиды, холестерин) обменов, наличия кетоацидоза и гипогликемических состояний, а также параметров физического и полового развития [3]. Физическое развитие больных оценивалось по линейным диаграммам, разработанным сотрудниками Украинского НИИ охраны здоровья детей и подростков [4], половое развитие подростков – по методике Таннера [5]. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы изучалось по данным электрокардиографии, фонокардиографии, реовазографии сосудов верхних и нижних конечностей, сосудов печени. Состояние микроциркуляции оценивалось с помощью капилляроскопии [6] и термографии [7]. Термография осуществлялась с помощью тепловизора "Радуга-МТ".

Исследование функционального состояния почек проводилось по результатам общих анализов мочи, микроальбуминурии (трехкратное определение иммуноферментным методом с помощью аппарата "СИКАР-иммуно"), уровню эндогенного креатинина и показателям его клиренса в течение суток и при проведении водной нагрузки.

Для изучения функционального состояния гепатобилиарной системы использовались показатели билирубина, общего холестерина, β -липопротеидов [8], щелочной фосфатазы, аланиламинотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови [9]. Ультразвуковое исследование печени, желчевыводящих путей и почек проводилось с помощью аппарата "АЛОКА SSD-650".

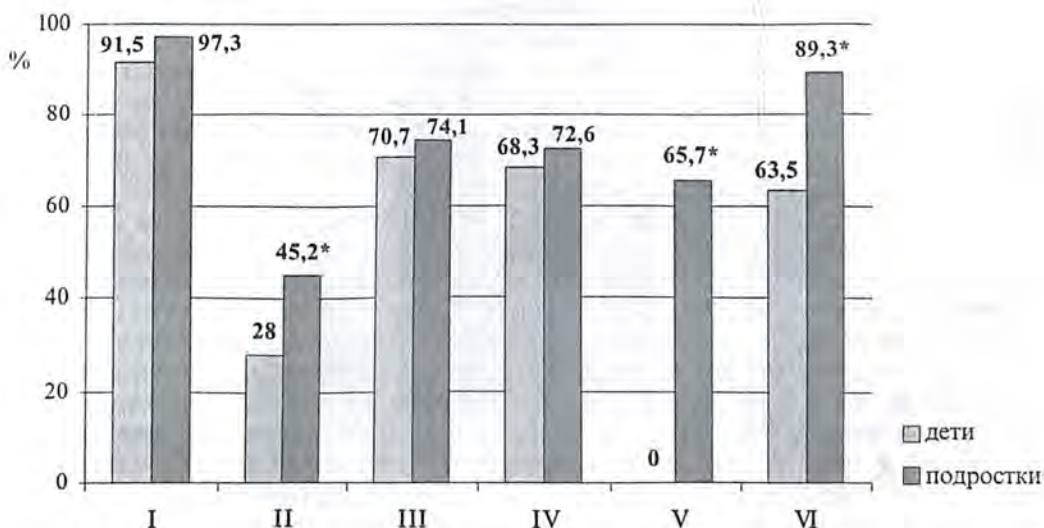
Состояние нервно-психического здоровья детей и подростков изучалось клиническими методами по общепринятой схеме. Для выявления индивидуально-личностных особенностей, определения зоны и источников конфликтов, степени эмоционального напряжения использован метод Люшера [10]. Личностные особенности изучались с помощью теста Розенцвейга.

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения, в процессе которого проводилось мониторинг состояния здоровья, у детей и подростков из исследуемой группы коматозные состояния не отмечались. Однако следует отметить, что $80,6 \pm 2,9\%$ детей и подростков обращались в клинику в состоянии декомпенсации. У $70,3 \pm 3,5\%$ больных отмечался кетоз, у $32,0 \pm 3,5\%$ – гипогликемические состояния. Достоверно чаще ($P < 0,05$) декомпенсация заболевания отмечалась в группе больных с неудовлетворительным контролем углеводного обмена в амбулаторных условиях.

Гармоничное физическое развитие имели $68,7 \pm 3,8\%$ обследованных. Негармоничное физическое развитие выявлено у $31 \pm 3,8\%$ больных. При этом низкий рост отмечался у $19,3 \pm 3,2\%$, дефицит массы тела – у $14,7 \pm 2,7\%$, избыточная масса тела – у $5,3 \pm 1,8\%$ больных. Нарушения полового созревания выявлены у $28,1 \pm 6,7\%$ юношей и у $52,1 \pm 3,2\%$ девушек, у которых наряду с задержкой полового развития ($39,6 \pm 7,1\%$) регистрировались и нарушения менструальной функции ($12,5 \pm 7,1\%$).

По данным клинко-лабораторных исследований диабетическая ангиопатия отмечена у $86,9 \pm 2,6\%$ детей и подростков, в том числе: ангиопатия сетчатки – у $70,3 \pm 2,7\%$, диабетическая ретинопатия – у $2,6 \pm 1,1\%$, нефропатия – у $40,0 \pm 3,7\%$, ангиопатия конечностей – у $66,3 \pm 3,6\%$ больных (из них у двух больных ($1,2\%$) – макроангиопатия), диабетический гепатоз – у $62,3 \pm 3,7\%$ обследованных. Нервно-психические нарушения отмечались у $73,1 \pm 3,4\%$ больных. Результаты изучения частоты осложнений в зависимости от возраста больных представлены на рис. 1.



I - диабетическая микроангиопатия
 II - диабетическая нефропатия
 III - диабетический гепатоз

IV - нервно-психические нарушения
 V - нарушения полового развития
 VI - диабетическая ангиопатия конечностей

Рис. 1. Частота осложнений сахарного диабета у детей и подростков в зависимости от возраста. * - $P < 0,05$, достоверность отличий указана по отношению к показателям у детей.

Полученные результаты свидетельствовали о повышении частоты всех изучаемых диабетических осложнений у подростков по сравнению с детьми, однако наиболее заметными эти отличия оказались при сочетании диабетической ангиопатии конечностей и нефропатии.

Проведенными исследованиями установлена зависимость частоты поздних осложнений сахарного диабета от длительности заболевания (рис. 2). Оценивая частоту диабетических ангиопатий в зависимости от длительности сахарного диабета, мы установили, что легкие нарушения микроциркуляции (доклиническая стадия) достоверно чаще встречались в группе больных с длительностью заболевания до 1 года ($74,2 \pm 7,9\%$), а тяжелые расстройства – у больных со стажем заболевания более 10 лет ($30,8 \pm 6,5\%$). Функциональные нарушения преобладали у больных с длительностью заболевания 5-9 лет ($66,7 \pm 6,7\%$, $P < 0,01$). Таким образом, выявлено преобладание доклинической стадии микроангиопатии на начальных стадиях заболевания (при длительности менее 1 года), в то время как длительное течение сахарного диабета (более 10 лет) у значительной части больных характеризовалось наличием органической стадии нарушений микроциркуляции. Следует отметить большую частоту функциональной стадии микроангиопатии у детей и подростков, начиная уже со 2-го года заболевания (рис. 2а).

Нарастание длительности сахарного диабета у детей и подростков приводило к увеличению частоты диабетической нефропатии, как ее начальных проявлений, так и пренефротической стадии, диагностируемой уже по истечении пяти лет заболевания (рис. 2б).

Частота нервно-психических расстройств, как и нарушений полового развития, нарастала с увеличением длительности заболевания, в то время как диабетический гепатоз чаще всего диагностировался у больных, страдающих сахарным диабетом 6-10 лет, хотя и в другие периоды течения болезни частота его была достаточно высокой (рис. 2в).

Наиболее часто манифестация заболевания отмечалась в возрасте 6-14 лет ($76 \pm 3,7\%$ больных), что совпадало с периодом интенсивного роста и началом полового созревания. $16,6 \pm 2,6\%$ наблюдаемых детей заболело в возрасте до 5 лет и лишь $1,8 \pm 0,4\%$ больных – после 15 лет.

Анализируя частоту осложнений сахарного диабета в зависимости от возраста, в котором произошла манифестация заболевания (рис. 3), нами отмечено, что наибольшая частота микроангиопатий доклинической стадии отмечалась в группе подростков, у которых манифестация болезни приходилась на период собственно пубертата.

Органические нарушения достоверно чаще ($P < 0,05$) отмечались в группе заболевших в нейтральный период детства и в препубертатном возрасте. Частота функциональных нарушений была достаточно высокой у большинства исследуемых, независимо от возраста манифестации сахарного диабета (рис. 3а).

Изучение особенностей проявлений диабетической нефропатии у детей и подростков в зависимости от возраста, в котором произошла манифестация заболевания, позволило установить высокую частоту доклинических стадий этого осложнения у значительной части больных, независимо от времени начала болезни (рис. 3б). При этом пренефротическая стадия диабетической нефропатии диагностировалась тем чаще, чем в более раннем возрасте заболел ребенок, что согласовалось с полученными ранее результатами о прямой зависимости клинических проявлений поражения почек от длительности сахарного диабета ($P < 0,01$).

Задержка полового развития достоверно чаще регистрировалась у подростков, заболевших в нейтральный период детства и препубертатный период ($P < 0,05$). Частота диабетического гепатоза была достаточно высокой, независимо от возраста манифестации сахарного диабета. Следует отметить, что

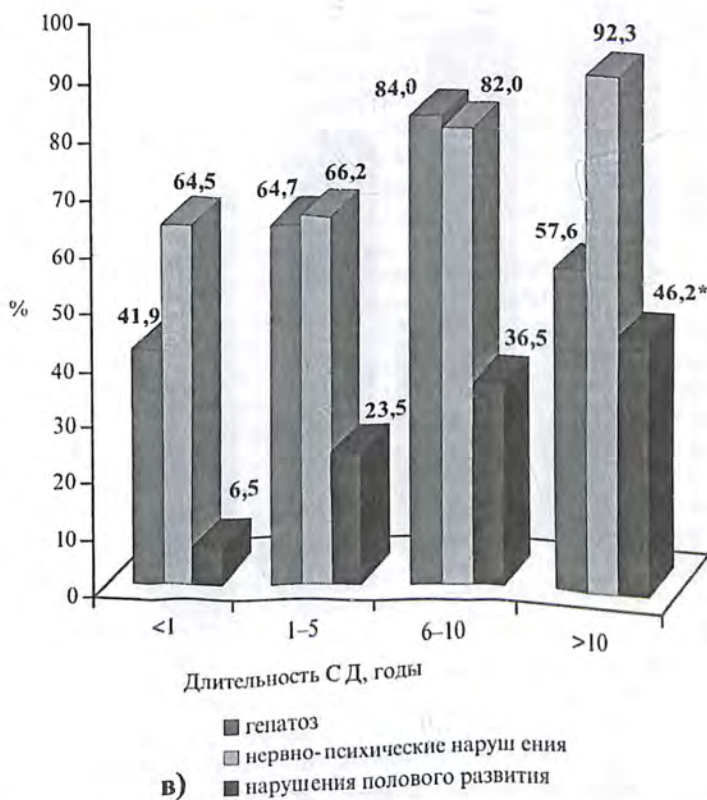
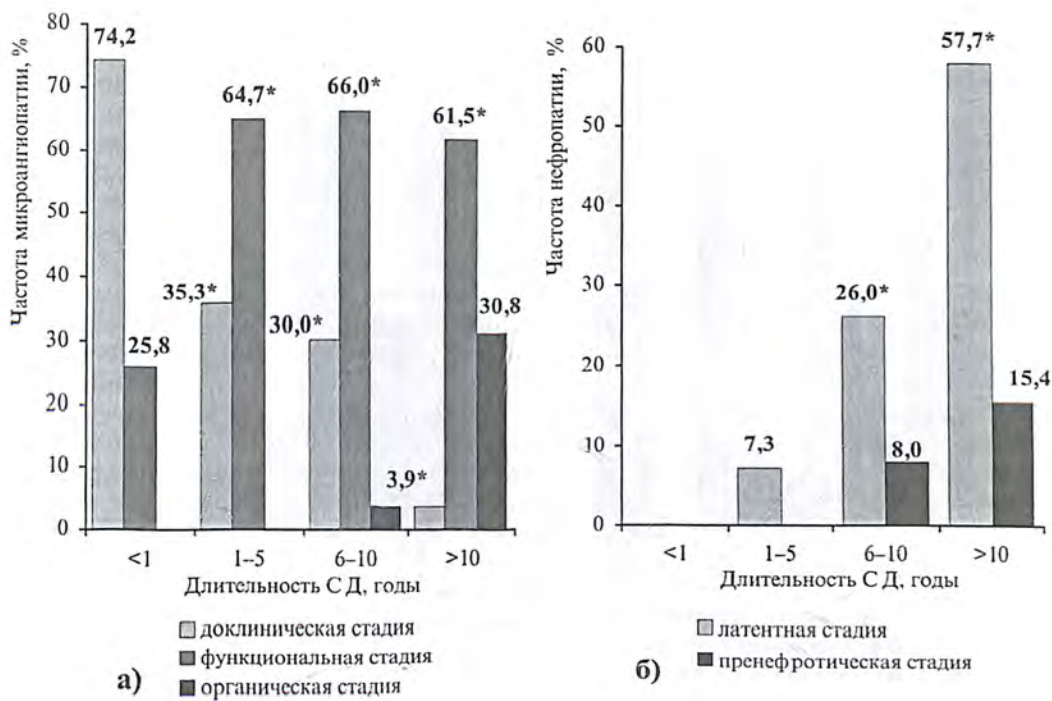
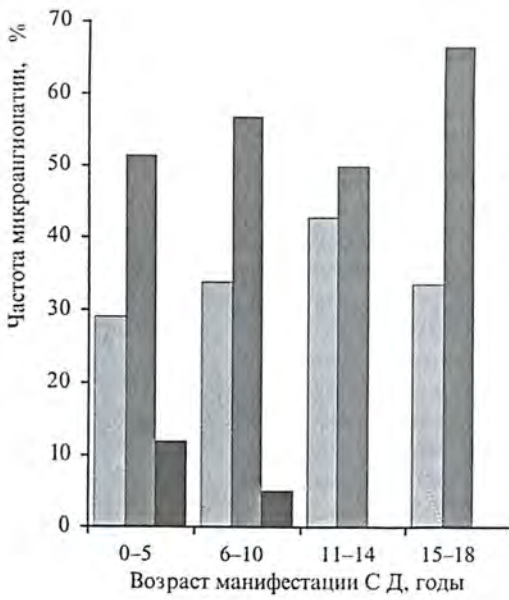
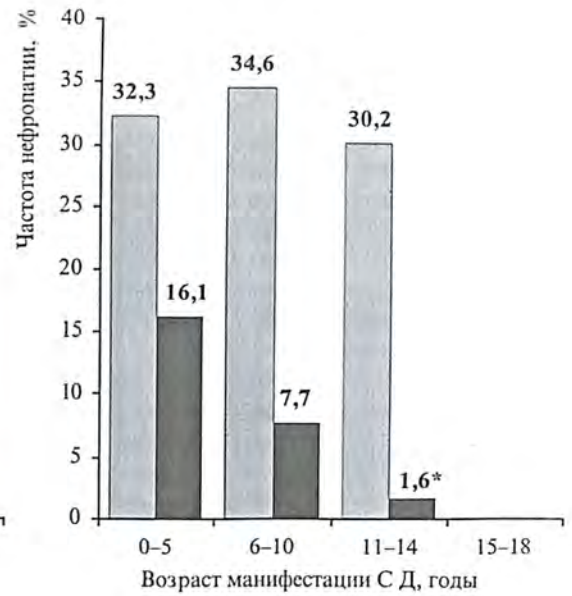


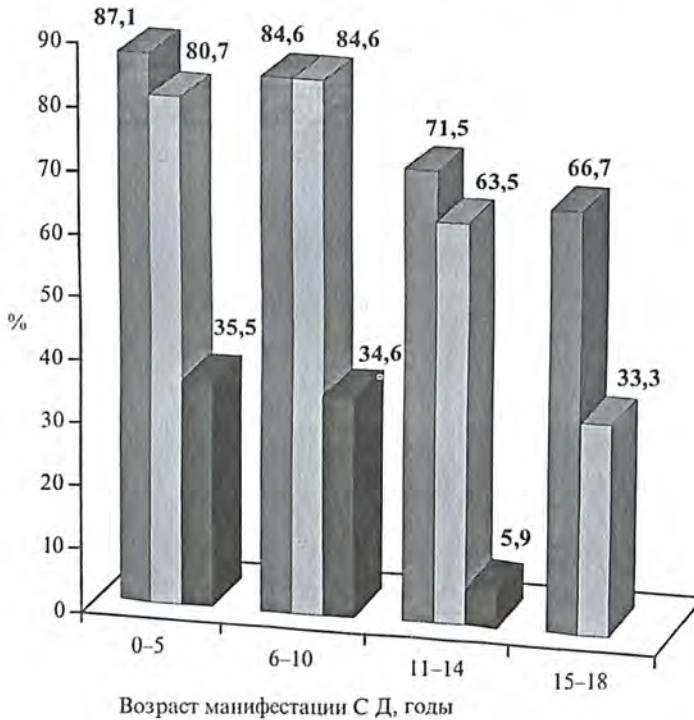
Рис.2. Частота осложнений сахарного диабета у детей и подростков в зависимости от длительности заболевания. * - $P < 0,05$, достоверность отличий указана по отношению к группе больных с продолжительностью сахарного диабета менее 1 года.



а)
 □ доклиническая стадия
 ■ функциональная стадия
 ■ органическая стадия



б)
 □ Латентная стадия
 ■ Пренефротическая стадия



в)
 ■ гепатоз
 □ нервно-психические нарушения
 ■ нарушения полового развития

Рис.3 Частота осложнений сахарного диабета у детей и подростков в зависимости от возраста манифестации заболевания. * - $P < 0,05$, достоверность отличий указана по отношению к группе больных с возрастом манифестации сахарного диабета менее 5 лет.

нервно-психические нарушения значительно выражены у заболевших в раннем возрасте (до 10 лет); у заболевших в более позднем возрасте частота этих нарушений снижалась, особенно у больных с манифестацией болезни в период позднего пубертата (рис. 3в).

Динамическое наблюдение за состоянием здоровья больных позволило выявить клинические особенности осложнений сахарного диабета у детей и подростков. Степень сосудистых нарушений в первую очередь зависела от качества метаболического контроля в первые 5-7 лет болезни.

У пациентов с длительностью заболевания более 10 лет отмечена прямая зависимость тяжести заболевания от качества метаболического контроля и компенсации заболевания. Так, если в первые 6-7 лет болезни не поддерживалась стабильная компенсация заболевания в результате использования плохо очищенных инсулинов или несоблюдения больными инсулинового и диетического режима, то в последующем у этих больных в связи с персистенцией нарушений микроциркуляции отмечалось раннее формирование диабетических осложнений – диабетической ретинопатии, нефропатии (вплоть до ее пренефротической и нефротической стадии). При этом у 60% больных выявлялось сочетание диабетической ретинопатии и нефропатии.

Следует отметить, что в связи с отсутствием жалоб и характерных клинических проявлений диабетическая ангиопатия конечностей у детей и подростков амбулаторно практически не диагностировалась, хотя у 33% больных по данным термографии и капилляроскопии отмечалась ее доклиническая стадия.

Проведенные исследования выявили также высокую частоту латентных стадий диабетической нефропатии, отличительными особенностями которых у детей и подростков можно считать склонность к гипофильтрации в связи с быстрым истощением функционального почечного резерва, взаимосвязь микроальбуминурии со снижением клубочковой фильтрации, вероятность появления которых нарастала с увеличением длительности сахарного диабета. Следует отметить, что диагностика диабетической нефропатии у детей и подростков затруднительна в связи с недостаточной выраженностью клинической симптоматики и частым присоединением воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы.

Анализ течения пубертатного периода выявил значительную частоту нарушений полового созревания, их зависимость от тяжести и возраста манифестации сахарного диабета. При возникновении сахарного диабета в препубертатном возрасте у подростков развивалась задержка полового развития. Манифестируя в пубертатный период, сахарный диабет приводил к нарушению последовательности появления и развития вторичных половых признаков, расстройству менструальной функции. У девушек отмечались нарушения менструальной функции по типу опсоменореи и вторичной аменореи.

Со стороны гепатобилиарной системы у детей и подростков преобладали доклинические или функциональные нарушения. Их выраженность зависела от длительности заболевания и степени компенсации углеводного обмена. Возраст манифестации заболевания для развития этого осложнения существенной роли не играл.

Особенностью нервно-психических расстройств на фоне сахарного диабета являлось то, что в начале заболевания для больных детей и подростков характерно развитие невротических и реактивных состояний, так как метаболические нарушения формировали высокий риск поражения центральной нервной системы и способствовали развитию на раннем этапе церебральных симптомокомплексов. В период от одного до 5 лет наблюдалась относительная компенсация психоневрологических нарушений, однако появлялись симптомы, свидетельствующие об органическом поражении центральной

нервной системы. Длительность заболевания от 5 до 10 лет способствовала формированию аффективного, неврозоподобного типа диабетической энцефалопатии.

В катamnестической группе подростков, болеющих больше 10 лет, развился интеллектуально-мнестический тип диабетической энцефалопатии. У $13,3 \pm 2,3\%$ больных этой группы зарегистрирован интеллектуальный дефект. С увеличением длительности заболевания нарастала частота и тяжесть психо-неврологических расстройств. В зависимости от возраста манифестации заболевания установлено, что сахарный диабет, манифестируя в период детства и препубертата, приводил к увеличению частоты диабетической энцефалопатии в подростковом возрасте.

Важным аспектом оптимального медицинского наблюдения за детьми и подростками, болеющими сахарным диабетом, является учет особенностей их психофизиологического состояния. Установлено, что дети младшего школьного возраста, больные сахарным диабетом, отличались от сверстников высокой чувствительностью, эмоциональностью. Для них характерны неусидчивость, плохая концентрация внимания, быстрая истощаемость. Эти особенности связаны с необходимостью постоянной поддержки со стороны взрослых.

Характерным для детей и подростков, больных сахарным диабетом, являлась их недостаточная адаптированность к своему социальному окружению. Им присущи такие личностные особенности, как неуверенность в себе, отсутствие чувства ответственности. Выявленные особенности необходимо учитывать в процессе реабилитации больных.

Полученные результаты свидетельствовали о значительной взаимосвязи формирования осложнений сахарного диабета у детей и подростков с возрастом больных, а также с длительностью и временем манифестации болезни. Клинические наблюдения показали, что для профилактики развития диабетических осложнений большое значение имеет удовлетворительная компенсация углеводного обмена, которая, прежде всего, связана с правильной инсулинотерапией.

При анализе схем инсулинотерапии и видов инсулина нами было установлено, что $62,9 \pm 8,2\%$ детей и подростков получали человеческие инсулины и $37,1 \pm 7,2\%$ больных – полусинтетические высокоочищенные инсулины. Оценка характера осложнений сахарного диабета в зависимости от вида вводимого инсулина показала, что выраженные микроциркуляторные нарушения встречались значительно реже в группе больных, получавших человеческие инсулины с первых дней заболевания. Оптимальный терапевтический эффект получен при применении человеческих инсулинов в режиме “базис-болюс”.

Следует отметить, что успешно применяющиеся в настоящее время диабетологами принципы предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета путем достижения максимально возможной компенсации углеводного обмена (нормогликемия на грани с гипогликемией) не всегда могут быть использованы в детской эндокринологии в связи с опасностью быстрого развития тяжелых гипогликемических состояний в детском возрасте. Наряду с этим, у детей и подростков, болеющих сахарным диабетом, в связи с патогенетически обусловленной абсолютной инсулиновой недостаточностью, лабильностью обменных процессов существует необходимость в постоянной коррекции дозы и режима введения инсулина с учетом постоянно изменяющейся потребности в нем в зависимости от возраста, двигательной активности, сопутствующей патологии и других факторов.

Заклученне

Проведеныя даследаванні дазваляюць зрабіць выснова аб высокай частаце ускладненняў сахарнага дыябета ў дзяцей і падлеткаў, іх залежнасці ад доўгасці, ўзроста маніфестацыі, асаблівасцей тэчэння і якасця лячэння захворвання. Пры аналізе атрыманых даных устаноўлена, што асноўнымі фактарамі, якімі ўплываюць на частоту і характар позніх ускладненняў сахарнага дыябета, з'яўляюцца доўгасць захворвання і якасць метаболічнага кантроля.

Большае значэнне ў фарміраванні мікročыркуляторных парушэнняў мае ўзрост большага в момант маніфестацыі сахарнага дыябета. Маніфестуе ў перыяд пубертата, сахарны дыябет прыводзіць да ранняму развіццю больш выражаных змяненняў сэрца-сасудзістай сістэмы і функцыі пачак.

Рэабілітацыя дзяцей і падлеткаў, хворых сахарным дыябетам, вызначаецца не толькі абавязальным введеннем інсуліна і саблюдэннем дыетычнага рэжыма, але і залежыць ад фізіялагічных, псіхалагічных і сацыяльных фактараў. Падыходы да лячэння дзяцей дашкольнага і школьнага ўзроста, асабліва падлеткаў, сутэсна розныя і абумоўлены працэсамі росту, стадыямі палавога созрэвання, нейрагорманальнай пераструктуры растушага арганізма.

Камплексны падыход да рэабілітацыі дзяцей і падлеткаў, хворых сахарным дыябетам, улічваючы характар тэчэння захворвання, псіхфізіялагічныя асаблівасці растушага арганізма, дазваляе свесці да мінімуму познія ускладненні сахарнага дыябета, пераадолець псіхфізіялагічныя праблемы, звязаныя з захворваннем.

Літаратура

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжова С.Г. О регистре сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. 1995, №3, 4-5.
2. Паньків В.И. Эпидемиология сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. 1995, №3, 44-46.
3. Вахрушева Л.Л. Факторы риска прогрессирования тяжести инсулинзависимого сахарного диабета у детей и подростков и методы терапевтической коррекции // Педиатрия. 1991, №2, 97-100.
4. Сычев А.А., Рубец В.И., Никельберг Р.Г. Линейные диаграммы для оценки физического развития школьников г.Харькова: Метод. рекоменд. Харьков, 1987. 24 с.
5. Tanner I.M. Growth and adolescence. London, 1955, 21-32.
6. Ефимов А.С. Диагностика и патогенетическая терапия диабетических ангиопатий: Метод. рекоменд. К.: Б.И., 1986. 22 с.
7. Розенфельд Л.Т., Колотиллов Н.Н. Методология термодиагностического исследования // Врач. дело. 1991, №10, 74-77.
8. Зернов Н.Г., Юрков Ю.А. Биохимические исследования в педиатрии. М.: Медицина, 1969. 303 с.
9. Кравец Е.Б., Бирюлина Е.А., Миронова З.Г. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1995, №4, 14-16.
10. Собчик Л.Н. Метод цветных выборов. Модифицированный цветовой тест Люшера. Серия "Методы психологической диагностики". М., 1990, вып. 2. 88 с.

Клінічныя асаблівасці ускладненняў цукровага дыябета ў дзяцей та падлеткаў

Н.В. Філіпова, Л.Я. Ступіў, Л.Д. Нікіціна, Л.П. Левчук, С.О. Чумак, О.А. Будзейко, Е.А. Міхайлова, Д.А. Кашкалда
Український науково-дослідний інститут охорони здоров'я дітей та підлітків, 61153 Харків, Україна

Даследаваны клінічныя асаблівасці ускладненняў цукровага дыябета ў дзяцей та падлеткаў, зокрэма, частата дыябетічнай мікročыркуляторнай, нефропатыі, гепатозу, парушэнняў сталевага развіцця та не-

рвово-психічних розладів в залежності від тривалості хвороби та часу її маніфестації, а також віку хворих. Доведено, що з найбільшою частотою ускладнення цукрового діабету зустрічаються у групі хворих з великою тривалістю хвороби, а також серед обстежених, у яких захворювання маніфестувало у період дитинства та препубертату. Встановлено, що у підлітків ускладнення цукрового діабету зустрічаються значно частіше, ніж у дітей, незалежно від тривалості хвороби. Описані клінічні особливості проявів окремих діабетичних ускладнень у дітей та підлітків.

Ключові слова: цукровий діабет, діти, підлітки, ускладнення цукрового діабету.

Clinical peculiarities of diabetic complications in children and adolescents

N. V. Filipova, L. A. Stuliy, L. D. Nikitina, L. P. Levchuk, S. A. Chumak, E. A. Budreyko, E. A. Mihaylova, D. A. Kashkald

Ukrainian Research Institute of Children and Adolescents Health Care, 61153 Kharkiv, Ukraine

Certain peculiarities in the course of diabetes mellitus in children and adolescents as well as the incidence of diabetic microangiopathies, nephropathies, hepatosis, pubertal disorders and neuro-psyhic disturbances have been established. Certain relationship of late diabetic complications with the duration of the disease has been proved. The analysis of the incidence of diabetic complications depending on the age of the disease manifestation has been carried out. The greatest incidence of complications was registered in patients who fell ill in early childhood and at prepubertal age.

Key words: diabetes mellitus, children, adolescents, diabetic complications.

ЗАСТОСУВАННЯ СУПРЕСОРА СЕКРЕЦІЇ ТТГ ТРІАКАНИ (ТІРАТРИКОЛУ) У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ЕУТИРЕОЇДНИЙ ЗОБ

А.В. Ковальчук

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна

Обстежено 40 хворих на дифузний еутиреоїдний зоб. З них 30 пацієнтів (24 жінки і 6 чоловіків) основної групи приймали перорально препарат "Тріакана" (тіратрікол) в дозах від 700 до 1400 мкг/добу протягом 10-ти тиж. Решта 10 пацієнтів (9 жінок, 1 чоловік) склали контрольну групу й приймали традиційну терапію L-тироксином в дозах 1,6-2,3 мкг/кг/добу протягом такого ж часу. До лікування рівні ТТГ, вільного Т₃, вільного Т₄ у плазмі крові знаходилися у межах нормальних величин й не відрізнялися між групами хворих. В основній групі після прийому тріакани вміст ТТГ зменшився з $1,22 \pm 0,24$ мІОд/л до $0,17 \pm 0,05$ мІОд/л ($P=0,0001$), вміст вільного Т₄ – з $16,84 \pm 1,41$ пмоль/л до $13,81 \pm 1,48$ пмоль/л ($P=0,003$) і рівень вільного Т₃ збільшився з $6,80 \pm 0,57$ пмоль/л до $12,58 \pm 1,69$ пмоль/л ($P=0,004$). У контрольній групі на тлі прийому L-тироксину рівень ТТГ також зменшився з $1,53 \pm 0,3$ мІОд/л до $0,36 \pm 0,13$ мІОд/л ($P=0,002$), а рівні вільного Т₄ і вільного Т₃ збільшилися, відповідно, з $16,11 \pm 1,03$ пмоль/л до $21,19 \pm 1,65$ пмоль/л ($P=0,005$) та з $5,98 \pm 0,65$ пмоль/л до $9,35 \pm 1,47$ пмоль/л ($P=0,05$). За даними ультразвукового дослідження в обох групах зафіксовано зменшення об'єму щитовидної залози: в основній групі – з $33,94 \pm 2,78$ см³ до $25,53 \pm 2,05$ см³ ($P=0,02$), в контрольній – з $32,73 \pm 1,33$ см³ до $27,39 \pm 2,19$ см³ ($P=0,05$). При вивченні кардіального впливу тріакани за даними електрокардіографічного дослідження не зафіксовано суттєвої різниці в частоті серцевих скорочень. В той же час у контрольній групі спостерігалось збільшення частоти скорочень серця з $73,3 \pm 1,8$ до $85,4 \pm 3,94$ за хв ($P=0,01$), з суб'єктивним відчуттям серцебиття у 50% пацієнтів. Отже, підтверджена здатність тріакани (тіратріколу) пригнічувати секрецію ТТГ у еутиреоїдних пацієнтів, викликаючи при цьому регрес дифузного нетоксичного зоба протягом мінімального (10 тиж) терміну лікування. Позитивна динаміка зменшення об'єму щитовидної залози під впливом тріакани чи тироксину має співвідносні величини.

Ключові слова: ТТГ, супресивна терапія, тироксин, тріакана, тіратрікол, дифузний еутиреоїдний зоб.

Дифузний нетоксичний зоб є найпоширенішою патологією з надзвичайним поліморфізмом етіологічних і патогенетичних механізмів. Найвірогідніше, що посилення проліферації тиреоїдної паренхіми при спорадичному зобі обумовлене наявністю популяції тироцитів з підвищеною чутливістю до нормального рівня тиреотропного гормону (ТТГ) [1]. Також можливий вплив на формування проліферації тиреоїдної паренхіми епідермального фактора росту (ЕФР) [2-4]. Деякі дослідники вважають, що в патогенезі спорадичного зоба певна роль належить посиленню тиреотропної функції гіпофіза [2]. Навіть у фізіологічних концентраціях ТТГ впливає на ріст тироцитів через механізми активації фосфорилази С, а у більш високих концентраціях стимулює проліферацію тиреоїдного епітелію за допомогою аденілатциклазного шляху. Крім того, ТТГ спроможний виявляти синергічний ефект, модулюючи вплив різних мітогенних чинників: посилювати аутофосфорилування рецепторів до інсуліну і інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР1), підвищувати чутливість рецепторів тироцитів до ЕФР [5].

Разом з тим, однією з причин розвитку аутоімунних процесів при захворюваннях щитовидної залози, на думку багатьох дослідників, можуть бути порушення фізіологічної ізоляції антигенів щитовидної залози, по відношенню до яких в організмі немає імунологічної толерантності, зміна антигенних

властивостей щитовидної залози внаслідок впливу різноманітних чинників зовнішнього середовища (субпорогової кількості струмогенних речовин, вірусів, бактерій, хімічних речовин, іонізуючої радіації), генетична схильність, зумовлена змінами в імунній системі [6]. У хворих з простим нетоксичним зобом відмічалось пригнічення міграції лейкоцитів при додаванні у середовище тиреоїдних антигенів, що вказує на формування при цій патології гіперчутливості уповільненого типу [1]. Проте у хворих спорадичним зобом не вдалося виявити тиреостимулюючі антитіла і антитіла ТВ-II, які вибірково стимулюють проліферацію тиреоїдної паренхіми, як у випадках з тиреотоксикозом [2].

Частина дослідників дотримується думки, що розвиток дифузного нетоксичного зоба може бути обумовлений генетично детермінованими порушеннями біосинтезу гормонів щитовидної залози й поєднуватися як з підвищеним рівнем інтратиреоїдної концентрації йоду, так і з його зниженням паралельно з наявністю антитіл до тканини щитовидної залози [7]. Гіпофізарна секреція ТТГ дуже чутлива до змін концентрації Т₃ і Т₄ у сироватці крові, тому зміна концентрації тиреоїдних гормонів навіть на 15 – 20 % викликає реципрокні зрушення у секреції ТТГ і його реакції на екзогенний тироліберин. Відомо, що основний короткочасний ефект дії ТТГ на щитовидну залозу зводиться до стимуляції продукції і секреції тиреоїдних гормонів, а його тривала дія – до трофічного впливу – гіпертрофії і гіперплазії залози [8]. Крім того, ТТГ активує ангиогенез у щитовидній залозі, як за рахунок збільшення числа судин, так і через посилення об'ємного кровотоку, що, безумовно, сприяє гіперплазії [9].

Застосування подавляючої терапії, переважно тироксином, спрямоване на пригнічення секреції ТТГ як основного чинника, що визначає морфологічні характеристики щитовидної залози. Вчасне лікування еутиреоїдного зоба дає можливість запобігти пізнім ускладненням: вузловій трансформації, автономії, компресії. Проте зменшення зоба можливе тільки до тих пір, поки залишається компенсаторна гіперплазія всієї залози чи її частини. Ділянки, що зазнали регресивних змін або які набули автономності, гормонотерапії не підлягають. Проведені раніше клінічні рандомізовані обстеження підтверджують ефективність стримуючої секрецію ТТГ терапії спорадичного нетоксичного зоба майже у двох третинах випадків [10].

Пригнічення секреції ТТГ застосовують при еутиреоїдному та рецидивному зобі, тиреоїдиті Хашимото, злоякісних новоутвореннях щитовидної залози і з метою профілактики рецидиву зоба [11]. Загальновизнаним в таких випадках є призначення синтетичних тиреоїдних гормонів, зокрема L-тироксину, протягом тривалого часу в максимально можливих дозах. Тиреоїдні гормони мають імуномодулюючі властивості і на тлі їх застосування знижується титр антитіл до різних антигенів щитовидної залози [1].

Ефективність і безпечність лікування сучасними препаратами тиреоїдних гормонів може бути досягнута при наявності точних показань для їх застосування, врахуванні індивідуальних потреб і можливостей побічної дії, а також проведенні ретельного клінічного і лабораторного контролю. Проте призначення тиреоїдних гормонів з метою супресивної терапії іноді лімітується віком пацієнтів, супутніми захворюваннями та їх лікуванням, індивідуальною чутливістю, що вимагає застосування альтернативних методів терапії.

Доречним є використання в лікуванні дифузного еутиреоїдного зоба тіратріколу (трийодтирооцтової кислоти, тріаку), що виробляється під комерційною назвою "Тріакана" лабораторією Лафаль, Франція. Тіратрікол (тріак) є фізіологічним метаболітом трийодтироніну, який може активно блокувати секрецію ТТГ при мінімальному впливі на периферійний метаболізм. Але на відміну від свого попередника, тріак має значно нижчу біологічну активність. Так, якщо біологічну активність тироксину прийняти за 100 %, то у трийод-

тироніну вона складає 300 – 800 %, у реверсивного трийодтироніну – менше 1%, у тріаку – 25 - 35 % (цит. по Moneu, 1960) [1].

Враховуючи вищевикладене, метою нашої роботи було вивчення можливості і ефективності застосування тріакани (тіратріколу) з метою регресії об'єму дифузного еутиреоїдного зоба.

Матеріали та методи

Згідно Міжнародного Кодексу медичної етики клінічні дослідження проводилися зі згоди пацієнтів. Обстежено 30 хворих з дифузним еутиреоїдним зобом (жінок – 24, чоловіків – 6) у віці від 18 до 65 років, що увійшли до основної групи й приймали перорально тріакану в дозах від 700 до 1400 мкг/добу протягом 10-ти тиж. Повна доза тріакани призначалася з 1-го дня лікування й могла змінюватися в залежності від контрольного рівня концентрації ТТГ через місяць прийому препарату. Контрольну групу складали 10 хворих (9 жінок, 1 чоловік) на дифузний еутиреоїдний зоб, що знаходилися на традиційній терапії L-тироксином в дозах від 1,6 до 2,3 мкг/кг/добу. Вік хворих коливався від 18 до 57 років. Тривалість терапії становила 10 тиж. Хворі до 40 років отримували повну дозу тироксину з 1-го тижня лікування. Пацієнти, старші 40 років (n=3), затратили на досягання остаточної дози близько 3-х тиж, що зумовило відповідне збільшення загальної тривалості терапії на той же строк.

В обох групах до та після лікування визначали вміст ТТГ за допомогою гіперчутливого ТТГ-дослідження, що ґрунтується на принципі хемілюмінесцентного імунологічного аналізу з використанням парамагнітних часток за допомогою імуноаналізатора ACCESS фірми "Sanofi Diagnostic Pasteur", Франція (норма 0,3-3,57 мОд/л, межа чутливості – 0,003 мОд/л). Концентрацію вільного Т₃ визначали за допомогою хемілюмінесцентного імунологічного аналізу за допомогою імуноаналізатора ACCESS тієї ж фірми (норма 3,67-10,43 пмоль/л), вільний Т₄ – радіоімунологічним способом за допомогою наборів фірми "Immunotech", Чехія (норма 11,5 - 23,0 пмоль/л). Вміст вільних фракцій гормонів вважали найадекватнішими маркерами функціональної активності щитовидної залози.

Визначення вмісту антитіл до мікросомального антигену (АМА) проводилось наборами Serodia-АМС фірми "Fujirebio Inc.", Японія. Принцип методу – мікроаглютинація з розведенням від 1:27 до 1:26214400.

До клінічного обстеження входили інструментальні методи: ультразвукове дослідження щитовидної залози за допомогою апарата TOSHIBA SSA-240А з лінійним датчиком 7,5 МГц, електрокардіографічне дослідження серцево-судинної системи, оцінка динаміки артеріального тиску.

Обробку отриманих результатів проводили за методами варіаційної статистики з використанням t-критерія Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Показники гормонального тиреоїдного статусу в обох групах до початку лікування суттєво не відрізнялися. Еутиреоїдний стан хворих був підтверджений даними концентрації у сироватці крові ТТГ, вільного Т₄, вільного Т₃. Хворі обох груп були близькими за віком й мали практично однакову тривалість терапії – 10 тиж – найкоротший термін для визначення результатів лікування.

При аналізі даних, отриманих після лікування, встановлена зміна співвідношення рівнів ТТГ, вільного Т₄, вільного Т₃ як між групами, так і в кожній групі окремо (табл.1). У хворих основної групи рівень ТТГ після прийому тріакани знизився нижче нижньої межі норми, що мало високовірогідне статистичне підтвердження. Тобто, встановлена здатність тріакани пригнічувати секрецію ТТГ в еутиреоїдних пацієнтів. Концентрація вільного Т₄ знизилася до рівня нижньої межі норми, а концентрація вільного Т₃ після лікування збільшилася й перетнула верхню межу норми. Наведені дані близькі до результатів, отриманих Medeiros-Neto G. з співавт. [12] в дослідженні ефекту тіратріколу у еутиреоїдних пацієнтів. Вважається, що підвищення рівня вільного Т₃, ймовірно, зумовлене перехресною взаємодією з тіратріколом у відповідних імунологічних реакціях [13].

Не дивлячись на значне зниження рівня ТТГ, пацієнти знаходилися у стані клінічного еутиреозу, так як щитовидна залоза спроможна автономно виробляти певну базальну кількість тиреоїдних гормонів без стимулюючого впли-

Таблиця 1. Гормональний статус хворих дифузним еутиреоїдним зобом до та після лікування L-тироксином та тріаканою

Групи пацієнтів	ТТГ, мІОд/л		Вільний Т ₄ , пмоль/л		Вільний Т ₃ , пмоль/л	
	До	Після	До	Після	До	Після
	лікування		лікування		лікування	
Контрольна група (n=10)	1,53± 0,3	0,36± 0,13 P ₁ =0,002	16,11± 1,03	21,19± 1,65 P ₁ =0,005	5,98± 0,65	9,35± 1,47 P ₁ =0,05
Основна група (n=30)	1,22± 0,24	0,17± 0,05 P ₂ =0,0001 P ₃ =0,12	16,84± 1,41	13,81± 1,48 P ₂ =0,003 P ₃ =0,15	6,80± 0,57	12,58± 1,69 P ₂ =0,004 P ₃ =0,17

Примітка. Вірогідність різниці показників до та після лікування:

P₁ – в контрольній групі, P₂ – в основній групі;

P₃ – вірогідність різниці показників після лікування між контрольною та основною групами.

Таблиця 2. Динаміка титру антимікросомальних антитіл до та після лікування у хворих, що приймали тріакану (n=10)

№ сироватки	Індивідуальні показники		АМА, Ln	
	До	Після	До	Після
	лікування		лікування	
1	1:26214400	1:102400	17,08	11,54
2	1:102400	1:25600	11,54	10,15
3	1:26214400	1: 409600	17,08	12,92
4	1:6400	1:400	8,76	5,99
5	1:26214400	1:102400	17,08	11,54
6	1:25600	1:6400	10,15	8,76
7	1:6400	1:400	8,76	5,99
8	1:102400	1:25600	11,54	10,15
9	1:1638400	1:409600	14,31	12,92
10	1:1638400	1:102400	14,31	11,54
M±m			13,06±1,06	10,15±0,8 P=0,04

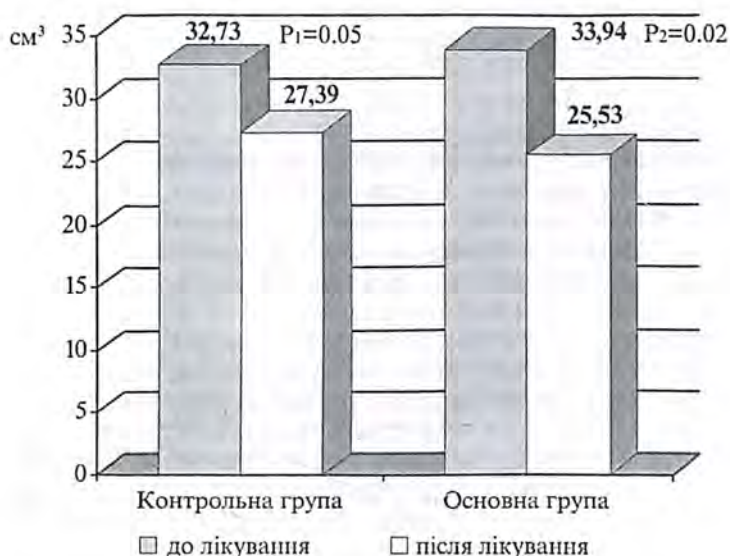
Примітка: P – вірогідність різниці показників до та після лікування.

ву ТТГ [8, 9]. Крім того, тіратріколу притаманна біологічна активність тиреоїдного гормону, яка відповідає 25-35% активності тироксину.

У контрольній групі після лікування рівень ТТГ знизився до нижньої границі норми. Відповідно, рівні вільного Т₄ і вільного Т₃ підвищилися, проте залишилися в межах нормальних величин. Усі вказані зміни отримали в кожній групі пацієнтів статистичне підтвердження. Остаточні дані, одержані після лікування в обох групах, були близькі між собою й не мали статистично вірогідної різниці.

Окремо слід виділити динаміку зміни титру антимікросомальних антитіл, виявлену у 10-ти хворих основної групи (табл.2). У решти 20-ти пацієнтів визначення титру антимікросомальних антитіл було негативним. Динаміка зменшення титру антитіл свідчить про позитивний вплив тріакани на перебіг аутоімунного процесу в щитовидній залозі і є односпрямованою як у осіб з високим титром АМА, так і у пацієнтів із значно меншим напруженням аутоімунного конфлікту у щитовидній залозі. Ймовірно, що знижуючи рівень секреції

ТТГ, триакана запобігає звільненню з паренхіми різних антигенів, що, в свою чергу, веде до регресії зоба та попередження його розвитку. На жаль, ми не мали змоги порівняти отримані дані з контрольною групою, так як в ній була тільки одна пацієнтка з позитивним титром антитіл. Але враховуючи дані літератури, слід чекати зниження титру АМА і в осіб, які приймають левотироксин, тому що, як правило, його вплив посилюють одночасним прийомом імунокоригуючих препаратів [14].



Мал. Динаміка регресу об'єму щитовидної залози в основній і контрольній групах

Примітка. P₁ – вірогідність різниці показників до та після лікування у контрольній групі, P₂ – в основній групі.

При ультразвуковому дослідженні щитовидної залози у пацієнтів, які приймали триакану, отримані позитивні результати (мал.). Так, якщо на початку лікування загальний об'єм доль щитовидної залози становив $33,94 \pm 2,78$ см³ й на $171,37 \pm 23,77$ % перевищував верхню межу норми, то через 10 тиж терапії об'єм зменшився до $25,53 \pm 2,05$ см³ (P=0,02), що відповідало перевищенню норми на $101,37 \pm 15,29$ %. Враховуючи, що ми оцінювали результати через мінімальний час терапії [10], слід чекати подальшої регресії об'єму залози при продовженні лікування. Отримані результати співпадають з даними, одержаними Jaffiol С. з співавт. при лікуванні хворих з еутиреоїдним зобом [15]. Подібні результати зафіксовані в контрольній групі пацієнтів, які лікувались L-тироксином. Проте в цьому випадку зменшення об'єму щитовидної залози було менш демонстративним (зменшення з $32,73 \pm 1,33$ см³ до $27,39 \pm 2,19$ см³, P=0,05). Ймовірно, це зв'язано з недостатньо пригніченим рівнем секреції ТТГ, що, в свою чергу, потребує більш високих доз тироксину з ризиком виникнення медикаментозного гіпертиреозу чи кардіальних ускладнень [16,17].

За даними електрокардіографічного обстеження у пацієнтів основної групи не знайдено значної відмінності у частоті серцевих скорочень (ЧСС) при порівнянні початкових і кінцевих величин. Так, якщо до лікування ЧСС становила $79,9 \pm 2,63$ за хв, то через 10 тиж прийому триакани – $78,4 \pm 1,55$ за хв. Артеріальний тиск у хворих основної групи також практично не змінився в процесі лікування і дорівнював до та після терапії, відповідно: систолічний –

120,78±3,79 і 119,47±3,66 мм рт. ст., діастолічний – 76,57±3,06 і 73,15±2,3 мм рт. ст. Встановлені нами дані впливу тиратріколу на стан серцево-судинної системи дещо відрізняються від отриманих Mechelany С. з співавт [18], очевидно, внаслідок застосування нами монотерапії у еутиреоїдних хворих на відміну від синергічної взаємодії тироксину і тиратріколу у вказаному дослідженні.

В контрольній групі при використанні L-тироксину в дозах 1,6-2,3 мкг/кг/добу спостерігалось збільшення ЧСС в середньому з 73,3±1,8 до 85,4±3,94 за хв (P=0,01), з суб'єктивним відчуттям серцебиття у 50 % пацієнтів та в одному випадку виникненням поодиноких передсердних екстрасистол і посиленням стенокардичного болю. Під час лікування 4-х осіб контрольної групи турбувала надмірна збудженість, 2-є хворих погано переносили тепло, 3 пацієнти скаржилися на надмірне потовиділення.

Третина хворих основної групи скаржилися на дещо надмірне виділення поту у період застосування триакани. У двох хворих під час лікування виникли явища алергічної реакції у вигляді висипки поодиноких папул, що поступово зникли при зменшенні дози триакани. Серед хворих контрольної групи алергічних реакцій зафіксовано не було, хоча на практиці серед більш широкого кола пацієнтів такі випадки зустрічаються.

Окремо слід зауважити, що на тлі прийому триакани у однієї хворої відбувалось подальше збільшення об'єму зоба, проте на момент лікування пацієнтка завагітніла й збільшення щитовидної залози могло бути зумовлено її фізіологічним станом. Ще у однієї пацієнтки на тлі тривалого перебігу аутоімунного тиреоїдиту продовжувалось подальше збільшення зоба, не дивлячись на терапію триаканою. Серед хворих контрольної групи подібне спостерігалось у однієї пацієнтки. Проте зазначені випадки не справляли суттєвого впливу на середні розміри об'єму щитовидної залози в групах.

Висновки

1. Застосування триакани (тиратріколу) викликає пригнічення секреції ТТГ.
2. Клінічна ефективність триакани визначається регресією зоба (за даними ультразвукового дослідження) навіть при мінімальному терміні прийому препарата.
3. Ефективність супресивної терапії досягається при застосуванні триакани в дозах 700 – 1400 мкг/добу.
4. Супресивна терапія у вигляді триакани сприяє зниженню титру антимікросомальних антитіл.
5. Триакана в терапевтичних дозах практично не впливає на серцево-судинну систему і не викликає симптомів гіпертиреозу у еутиреоїдних пацієнтів.
6. Низька частота виявлених побічних дій зумовлює безпечність застосування триакани протягом тривалого часу.

Література

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум паблшинг, 1998. 582 с.
2. Алешин Б.В. Физиологические основы зобной трансформации и патогенез эутиреоидного зоба // Физиол. журн. 1990, 36, N 6, 115-120.
3. Heldin N.E., Westermarck B. Epidermal growth factor but no thyrotropin, stimulates the expression of C-fos and C-myc messenger ribonucleic acid in porcine thyroid follicle cells on primary culture // Endocrinology. 1988, 122, 1042-1046.
4. Westermarck K., Karlson F.A., Westermarck B. Epidermal growth factor modulates thyroid growth and function in culture // Endocrinology. 1983, 112, 1680-1686.
5. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 2000, 46, N 2, 22 –30.

6. Епишин А.В., Дейкало И.Н., Епишина Н.А. Иммунные нарушения и их роль в развитии заболеваний щитовидной железы // *Клин. медицина*. 1986, LXIV, N 3, 27 – 32.
7. Томашевский И.О., Герасимов Г.А., Космачева В.П. и др. Интратиреоидное содержание йода и функциональное состояние щитовидной железы при диффузном нетоксическом зобе // *Пробл. эндокринолог.* 1996, 42, N 1, 4 – 6.
8. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой. СПб.: Питер, 1996. 544 с.
9. Шрейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. Прага: Авиценум, 1987. 493 с.
10. Ross DS. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter (Rev.) // *Thyroid*. 1992, 2, N 3, 263-269.
11. Гормонотерапия. Пер. с нем. / Под. ред. Шамбаха Х., Кнаппе Г., Карола В. М.: Медицина, 1988. 416 с.
12. Medeiros-Neto G., Kallas W.G., Knobel M. et al. Triac (3,5,3'-triiodothyroacetic acid) partially inhibits the thyrotropin response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in normal and thyroidectomised hypothyroid patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, 50, N 2, 223 – 225.
13. Menegay C., Juge C., Burger A.G. Pharmacokinetics of 3,5,3' – triiodothyroacetic acid and its effects on serum TSH levels // *Acta Endocrinologica (Copenh.)*. 1989, 121, 651-658.
14. Коиах В.М. Клінічні проблеми аутоімунного тиреоїдиту // *Лікарська справа*. 1999, N 7 – 8, 38-45.
15. Jaffiol C., Boisvilliers F., Baldet L. Actualite des traitements frenateurs de la TSH (Rev.) // *Franc. Endocrinol. Clin.* 1992, 33, 423-431.
16. Biondi V., Fezio S., Carella C. et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, N 2, 334 – 338.
17. Khanna C.M., Dubey Y.S., Shankar R., Kaur G. Effects of long-term thyroid hormone suppressive treatment on the cardiac functions // *Indian Heart J.* 1997, 49, N 3, 289-292.
18. Mechelany C., Schlumberger C., Challeton C et. al. TRIAC (3,5,3' – triiodothyroacetic acid) has parallel effects at the pituitary and peripheral tissue levels in thyroid cancer patients treated with L-thyroxine // *Clin. Endocrinol.* 1991, 35, 123 – 128.

Применение супрессора секреции ТТГ триаканы (тиратрикол) в лечении пациентов с диффузным эутиреоидным зобом

А.В. Ковальчук

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Обследовано 40 больных диффузным эутиреоидным зобом. Из них 30 пациентов (24 женщины и 6 мужчин) основной группы принимали перорально препарат "Триакана" (тиратрикол) в дозах от 700 до 1400 мкг/сут в течение 10-ти нед. Остальные 10 пациентов (9 женщины, 1 мужчина) составили контрольную группу и принимали традиционную терапию L-тироксина в дозах 1,6-2,3 мкг/кг/сут на протяжении такого же времени. До лечения уровни ТТГ, свободного Т₃, свободного Т₄ в плазме крови находились в пределах нормальных величин и не отличались между группами. В основной группе после приема триаканы содержание ТТГ уменьшилось с $1,22 \pm 0,24$ мИЕд/л до $0,17 \pm 0,05$ мИЕд/л ($P=0,0001$), свободного Т₄ – с $16,84 \pm 1,41$ пмоль/л до $13,81 \pm 1,48$ пмоль/л ($P=0,003$) и увеличился уровень свободного Т₃ с $6,80 \pm 0,57$ пмоль/л до $12,58 \pm 1,69$ пмоль/л ($P=0,004$). В контрольной группе на фоне приема L-тироксина уровень ТТГ также уменьшился с $1,53 \pm 0,3$ мИЕд/л до $0,36 \pm 0,13$ мИЕд/л ($P=0,002$), а уровни свободного Т₄ и свободного Т₃ увеличились, соответственно, с $16,11 \pm 1,03$ пмоль/л до $21,19 \pm 1,65$ пмоль/л ($P=0,005$) и с $5,98 \pm 0,65$ пмоль/л до $9,35 \pm 1,47$ пмоль/л ($P=0,05$). По данным ультразвукового исследования в обеих группах зафиксировано уменьшение объема щитовидной железы: в основной группе – с $33,94 \pm 2,78$ см³ до $25,53 \pm 2,05$ см³ ($P=0,02$), в контрольной – с $32,73 \pm 1,33$ см³ до $27,39 \pm 2,19$ см³ ($P=0,05$). При изучении кардиального влияния триаканы по данным электрокардиографического исследования не зафиксировано существенной разницы в частоте сердечных сокращений. В то же время в контрольной группе наблюдалось увеличение частоты сокращений сердца с $73,3 \pm 1,8$ до $85,4 \pm 3,94$ в мин ($P=0,01$), с субъективными ощущениями сердцебиения у 50% пациентов. Следовательно, подтверждена способность триаканы угнетать секрецию ТТГ у эутиреоидных пациентов, вызывая при этом регресс диффузного нетоксического зоба на протяжении минимального (10 нед) срока лечения. Положительная динамика уменьшения объемов щитовидной железы под влиянием триаканы или левотироксина имеет соотносительные величины. **Ключевые слова:** ТТГ, супрессивная терапия, тироксин, триакана, тиратрикол, диффузный эутиреоидный зоб.

The analysis of application of TSH secretion suppressor Triacana (tiratricol) in the treatment of patients with diffuse euthyroid goiter

A.V. Kovalchuk

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

Forty patients with diffuse euthyroid goiter were investigated. The main group (24 women and 6 men) was treated perorally by the preparation Triacana (tiratricol) in doses from 700 up to 1400 µg a day during 10 weeks. The control group (9 women, 1 man) was treated by traditional L-thyroxine therapy in doses of 1,6-2,3 µg/kg/day during the same period.

In the beginning of treatment TSH, free T₃, free T₄ concentrations were within normal values and there was no significant difference between the groups. In the main group after a Triacana therapy TSH concentration has decreased from $1,22 \pm 0,24$ mIU/L up to $0,17 \pm 0,05$ mIU/L ($P = 0,0001$), free T₄ level decreased from $16,84 \pm 1,41$ pmol/L to $13,81 \pm 1,48$ pmol/L ($P = 0,003$). Free T₃ level increased from $6,80 \pm 0,57$ pmol/L up to $12,58 \pm 1,69$ pmol/L ($P = 0,004$). In the control group with L-thyroxine therapy TSH level decreased from $1,53 \pm 0,3$ mIU/L to $0,36 \pm 0,13$ mIU/L ($P = 0,002$), free T₄ and free T₃ levels increased from $16,11 \pm 1,03$ pmol/L up to $21,19 \pm 1,65$ pmol/L ($P = 0,005$), and from $5,98 \pm 0,65$ pmol/L up to $9,35 \pm 1,47$ pmol/L ($P = 0,05$), respectively. According to the data of ultrasonic examination the reduction of the thyroid volume corresponding to a change of the hormonal status was observed in both groups. In the main group the thyroid volume decreased from $33,94 \pm 2,78$ ml before the therapy to $25,53 \pm 2,05$ ml ($P = 0,02$) after a Triacana therapy. In the control group the thyroid volume before therapy was $32,73 \pm 1,33$ ml, and after therapy – $27,39 \pm 2,19$ ml ($P = 0,05$). No considerable differences in cardiac contraction rates according to electrocardiographic checkup before and after therapy were registered. In the control group the increase of the cardiac contraction rates from $73,3 \pm 1,8$ up to $85,4 \pm 3,94$ ($P = 0,01$) beats in a minute with a subjective sensation of a heart beating was observed in 50% of patients. The ability of Triacana to depress TSH secretion in euthyroid patients, causing the regression of diffuse nontoxic goiter during minimal duration (10 weeks) therapy is confirmed. The positive dynamics of the thyroid volume reduction under the effect of Triacana or L-thyroxine has comparable values.

Key words: TSH, suppressive therapy, thyroxine, triacana, tiratricol, diffuse euthyroid goiter.

ЦИТОТОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ ПРИРОДНИХ КІЛЕРНИХ КЛІТИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗИ

Т.Ф.Захарченко

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна

Досліджена динаміка активності природних кілерних клітин (ПКК) – одного з основних чинників неспецифічного імунітету – у мишей з гіпер- та гіпофункцією щитовидної залози. Встановлено, що цитотоксичність ПКК залежить від інтенсивності порушення тиреоїдного статусу і змінюється фазово. Показана відмінність динаміки активності ПКК у мишей за умов надлишку та дефіциту тиреоїдних гормонів. При експериментальному гіпертиреозі активність ПКК знижується в 1,4 рази ($19,0 \pm 1,6\%$ проти $26,8 \pm 2,5\%$ у контролі, $P < 0,05$) у ранній період і підвищується в 1,3 рази ($37,0 \pm 3,9\%$ проти $27,8 \pm 1,5\%$ у контролі, $P < 0,05$) в пізній період після його індукції, в той час як при експериментальному гіпотиреозі активність ПКК, навпаки, підвищується у 1,6-2,5 раз у ранній його період. Максимум активності ПКК відзначений через 6 діб після видалення щитовидної залози ($58,2 \pm 2,9\%$ проти $22,8 \pm 1,9\%$ у контролі, $P < 0,001$). Зроблено припущення, що при гіпер- та гіпотиреозі активність ПКК, які відіграють ключову роль у підтриманні клітинного та тканинного гомеостазу, залежить від порушення тиреоїдного балансу в організмі і зумовлена інтегральною взаємодією імунної та нейроендокринної систем.

Ключові слова: гіпертиреоз, гіпотиреоз, неспецифічна імунорезистентність, природні кілерні клітини.

На сучасному етапі досліджень все більше підтверджень знаходить концепція тісної взаємодії імунного та ендокринного гомеостазу, що підпорядкована вищим рівням нейрогуморальної регуляції в межах цілісного організму [1]. Так, наприклад, гормони щитовидної залози є активними регуляторами імунних процесів, а дія тиреоїдних гормонів опосередковується підгрудинною залозою [2, 3]. Свідченням цього є експериментальні дані про стимулюючий ефект тиреоїдних гормонів на гуморальну імунну відповідь, їх гальмівний вплив на функцію Т-супресорів [4, 5]. Суттєві імунологічні порушення спостерігаються при дефіциті гормонів щитовидної залози [2, 6]. В літературі зустрічаються суперечливі повідомлення про модуляцію цими гормонами її активності природних кілерних клітин [7, 8]. Це не дозволяє з'ясувати особливості дії гормонів щитовидної залози на ПКК – одного з основних чинників неспецифічного імунітету. ПКК, як відомо, належить ключова роль у підтриманні клітинного та тканинного гомеостазу, контролі за проліферацією та диференціюванням клітин в організмі, окремим проявом якого є рання елімінація трансформованих, інфікованих вірусом клітин тощо. ПКК функціонують за допомогою як прямого контакту з клітинами-мішенями, так і за рахунок вивільнення цитокінів, які мають імуномодуляторні властивості і беруть участь в нейроендокринній регуляції [9, 10].

Втім, на сьогодні вже не достатньо простої констатації факту про зміну імунологічного показника під впливом гормонального сигналу. Дія будь-якого гормону в організмі є дискретною, регулюється зворотним зв'язком, перебуває під впливом інших гормонів-антагоністів, зазнає коливань на певному етапі його дії. Вплив гормонального дисбалансу, зокрема тиреоїдного, на цитотоксичну активність ПКК не вивчений.

Мета нашого дослідження полягала у визначенні динаміки активності ПКК в умовах експериментального гіпер- та гіпотиреозу, тобто моделей, що часто зустрічаються при патології щитовидної залози у людини.

Матеріали і методи

Експерименти проведені на 102 мишах-самцях лінії СВА віком 8-10 тиж. Індукцію гіпертиреїдного стану проводили шляхом підсаджування тваринам під шкіру каолінових гранул з тироксином у дозі 1 мг в місці розташування щитовидної залози. Контрольну групу становили миші з каоліновими гранулами без тироксину. Тварин досліджували у ранній (на 9-ту добу) та пізній (на 27-му добу) періоди після індукції гіпертиреозу. Рівень вільного тироксину визначали радіоімунологічним методом. Вміст Т₄ у сироватці крові у гіпертиреїдних мишей перевищував нормальний показник у 4,4 рази на 9-ту добу і у 1,9 раз – на 27-му добу після імплантації гранул.

Гіпотиреїдний стан створювали шляхом хірургічного видалення щитовидної залози у мишей лінії СВА під тіопенталовим наркозом. Контролем слугували миші з імітованою тиреоїдектомією (розрізання шкіри та розсування слинних залоз, шийних м'язів). Тварин досліджували у ранній (на 3-тю, 6-ту, 14-ту добу) та пізній (на 28-му добу) періоди після тиреоїдектомії. Рівень Т₄ у крові тиреоїдектомованих мишей знижувався, причому на 14-ту добу – більше, ніж у 2 рази.

Визначення активності ПКК проводили за методом Намаока Т. і співавт. в модифікації Рикової М. та співавт. [11] і виражали індексом цитотоксичності (ІЦ, %). Як клітини-мішені була використана суспензійна лінія лімфосаркоми шурів, помічена ³H-уридином. Співвідношення клітин-мішеней і тестованих клітин становило 1:50. Культивування проводили протягом 14 год у повному живильному середовищі на основі RPMI-1640 "Serva" (Німеччина) за температури 37° С в атмосфері 5% CO₂. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження свідчать, що цитотоксична активність ПКК у мишей за умов різного насичення організму тиреоїдними гормонами має фазовий характер. Встановлено, що активність ПКК у мишей, визначена у ранній період (на 9-ту добу) після індукції гіпертиреозу, вірогідно знижується, тоді як у віддалений період (на 27-му добу) цей показник вірогідно підвищується в 1,9 раз порівняно з попереднім значенням і в 1,3 рази – порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка активності ПКК у мишей лінії СВА з гіпертиреозом (M±m, %)

Умови експерименту	Кількість діб після індукції гіпертиреозу	
	9	27
Контроль	26,8 ± 2,5	27,8 ± 1,5
Гіпертиреоз	19,0 ± 1,6	37,0 ± 3,9
	P ₁ < 0,05	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,001

Примітка: n=8; P₁ – вірогідність різниці стосовно групи контрольних мишей, P₂ – стосовно групи мишей у ранньому періоді гіпертиреозу (9 діб).

Встановлене нами зниження активності ПКК у ранні строки після індукції гіпертиреозу у мишей, очевидно, зумовлене дією великої дози тироксину, про що свідчать експериментальні [8] та клінічні дослідження. Показано, що у хворих з тяжкою формою дифузного токсичного зоба активність ПКК знижується [12].

На пізньому етапі гіпертиреозу у мишей, коли рівень Т₄ дещо знижується і прояви гіпертиреозу менш виражені, зафіксовано стимулюючий ефект тироксину на активність ПКК, що узгоджується з експериментальними даними [7]. Це може бути пов'язане з гальмівним ефектом тироксину на Т-супресори [5].

Не виключено, що гіпертиреоїдний стан за принципом негативного зворотного зв'язку спричиняє компенсаторне зниження рівня тиреотропіну. Як свідчать експериментальні дані, ТТГ є стимулятором продукції і реалізації гормонів тимуса [3]. Отже, зниження рівня ТТГ може призвести до зниження продукції гормонів тимуса і, як наслідок – підвищення активності ПКК, які контролюються тимусом. Про це свідчать експерименти на тимектомованих мишах або тваринах з генетичною відсутністю тимуса (*nude*), активність ПКК яких різко підвищена [13, 14].

Таким чином, функція ПКК знаходиться під впливом не лише вмісту тиреоїдних гормонів у крові, а можливо, підпорядкована й вищим шаблям нейроендокринної регуляції, а саме гіпоталамо-гіпофізарній системі. Показано, що кортиколіберин та соматотропний гормон (СТГ) підсилюють активність ПКК. Цитотоксичність цих клітин опосередковано залежить від вмісту тиреотропного і адренотропного (АКТГ) гормонів, які пов'язані з продукцією гормонів тимуса [15,16]. В свою чергу, гормони або препарати тимуса дозозалежно проявляють імуномодуляторні властивості стосовно ПКК [17]. Отже, на підставі літературних даних можна узагальнити, що динаміка активності ПКК при порушенні функції щитовидної залози обумовлюється імунодефіцитним станом і зрушенням гормонального балансу в організмі.

Дані, представлені у табл. 2, свідчать, що активність ПКК у мишей з гіпотиреозом, навпаки, підвищується у 1,9 раз на ранньому етапі (3 доби) після тиреоїдектомії, досягає максимуму через 6 діб після вилучення щитовидної залози, збільшуючись у 1,7 рази порівняно з попереднім значенням, з подальшим зниженням у 1,6 рази через 14 діб і у 1,4 рази через 28 діб після індукції гіпертиреозу. Співставлення активності ПКК у тиреоїдектомованих мишей і контрольних (хибнооперованих) мишей показало, що у перших активність ПКК також вірогідно підвищена у ранній період (3, 6, 14 діб після операції) і знаходиться в межах контрольного значення у віддалений період гіпотиреозу (28 діб). У хибнооперованих мишей активність ПКК протягом дослідження не зазнає суттєвих змін. Відмінність активності ПКК у тиреоїдектомованих мишей від відповідного показника хибнооперованих тварин, очевидно, відображає вплив тиреоїдної недостатності на функцію ПКК.

Таблиця 2. Динаміка активності ПКК у мишей лінії СВА з гіпотиреозом ($M \pm m$, %)

Умови експерименту	Кількість діб після операції			
	3	6	14	28
Контроль	18,6±1,9	22,8±1,9	22,0±1,7	21,6±1,7
Тиреоїдектомія	35,0±3,8 $P_1 < 0,01$	58,2±2,9 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	35,6±2,9 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	25,8±2,9 $P_2 < 0,05$

Примітка: $n=5$; P_1 – вірогідність різниці стосовно контрольної групи, P_2 – стосовно групи мишей з попереднім строком після операції.

Відомо, що дефіцит тиреоїдних гормонів, який виникає після екстирпації щитовидної залози, спочатку призводить до компенсаторного викиду у кров ТТГ, а в подальшому – до поступового його зниження. Підвищення рівня ТТГ може стимулювати секрецію АКТГ як безпосередньо, так і опосередковано через гормональну активність тимуса [15, 18]. Як свідчать дані літератури, і кортикотропін, і тимусний поліпептид фракції 5 підсилюють вивільнення гормону росту [3, 15], який, в свою чергу, є стимулятором ПКК [16,19]. З іншого боку, АКТГ підвищує секрецію наднирковими залозами глюкокортикоїдів – інгібіторів активності ПКК [10]. Отже, взаємодія таких імунорегуляторних

пептидних гормонів, як ТТГ, АКТГ, СТГ, гормонів тимуса може призводити до підвищення активності ПКК на ранньому етапі гіпотиреозу і зниження її – на пізнішому.

В той же час стимуляція активності ПКК у ранній період після тиреоїдектомії у мишей може бути зумовлена зниженням секреторної активності тимуса, функції Т-супресорів, що було продемонстровано в експериментах [2, 6]. Підтвердженням цього є зростання відносного та абсолютного вмісту 0-клітин, до яких належать К-клітини і ПКК, виявлене у хворих на ідіопатичний гіпотиреоз [20]. Зниження активності ПКК у віддалений період гіпотиреозу, коли існує дефіцит Т₃, Т₄ і ТТГ, вірогідно, пов'язане з виснаженістю функції цих клітин.

Таким чином, активність ПКК при порушенні функції щитовидної залози у мишей зазнає змін поетапно, визначається рівнем гормонів в організмі, формуються імунодефіциту. Аналізуючи дані літератури, можна припустити, що динаміка цитотоксичності ПКК у мишей з гіпер- та гіпотиреозом, очевидно, залежить не тільки від прямого порушення тиреоїдного балансу, але й зумовлюється інтегральним впливом імунної та нейроендокринної систем.

Викладене вище узгоджується з сучасним уявленням про взаємодію імунного та гормонального гомеостазу, який забезпечується безперервним вирівнюванням змін внутрішнього середовища, що досягається наявністю паралельних, дублюючих систем управління в межах цілісного організму.

Висновки

1. При порушенні функції щитовидної залози активність ПКК у мишей змінюється фазово, залежно від рівня тиреоїдних гормонів.
2. Активність ПКК у мишей з гіпертиреозом знижується у ранній період після його індукції і підвищується – у віддалений.
3. Активність ПКК у мишей з гіпотиреозом, навпаки, підвищена на ранньому його етапі і знаходиться в межах контрольного значення – на пізньому.

Література

1. Millington G., Buckingham J.C. Thymic peptides and neuroendocrine - immune communication // *J. Endocrinol.* 1992, 133, N2, 163-168.
2. Гирявенко Е.Я. Функциональное состояние тимуса у мышей при нарушениях эндокринного статуса организма: тиреоидэктомии, адrenaлэктомии, сахарном диабете: Автореф. дисс. канд. биол. наук. К., 1989. 21с.
3. Иммунобиология гормонов тимуса / Под ред. Ю.Ф.Гришевича, В.Ф.Чеботарева. К.: Здоров'я, 1989. 152 с.
4. Бахметьев Б.А. Влияние тироксина на отдельные этапы иммуногенеза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Пермь, 1986. 20 с.
5. Gerstein H., Rastogi B., Iwatani Y. et al. The decrease in non-specific suppressor T- lymphocytes in female hyperthyroid Grave's disease is secondary to the hyperthyroidism // *Clin. Invest.* 1987, 10, 337-342.
6. Фомичева Е.Е., Лесников В.А., Шхинек Э.К. Активность антигенспецифических Т-супрессорных клеток в условиях гипофункции щитовидной железы // *Нейрогуморальная регуляция гомеостаза: Тез. Всесоюз. симпози. Л., 1986, с. 75.*
7. Sharma S.D., Tsai V., Proffitt M.R. Enhancement of mouse natural killer cell activity by thyroxine // *Cell. immunol.* 1982, 73, №1, 83-97.
8. Stein-Streilein J., Zakarija M., Papic M., McKenzie J. M. Hyperthyroxinemic mice have reduced natural killer cell activity. Evidence for a defective trigger mechanism // *J. Immunol.* 1987, 139, №7, 2502-2507.
9. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. К.: Наукова думка, 1998. 320 с.
10. Чекнев С.Б. Эффекторы естественной цитотоксичности в нецитотоксических регуляторных взаимодействиях // *Иммунология.* 1999, №6, 25-35.
11. Рыкова М.П., Спиранде И.В., Зедгендзе М.С. и др. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров // *Иммунология.* 1981, №3, 88-90.

12. Papic M.J., Stein-Streilein M., Zakarija J.M. et al. Suppression of peripheral blood natural killer cell activity by excess thyroid hormone // *J. Clin. Invest.* 1987, **79**, 404-408.
13. Vaillier D., Legrand E., Labat V., Duplan J.F. Thymic control in expression of natural killer activity in AKR and C57Bl/6 mice // *Ann. immunol.* 1984, **135**, N 1, 1-12.
14. Crzelak I., Olszewski W.L., Fossum S., Engeset A. Natural killer (NK) cell cytotoxicity in athymic (nude) rats // *Arch. immunol. ther. exp.* 1984, **32**, №5, 549-556.
15. Захарова Л.А., Петров Р.В. Медиаторы нейроиммунного взаимодействия // В кн.: Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. Нейроиммунология: молекулярные и клинические аспекты. М.: ВИНТИ, 25, 1990, 6-47.
16. Saxena Q.B., Saxena R.K., Adler W.H. Regulation of natural killer cell activity in vitro // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1982, **67**, 169-174.
17. Чекнев С.Б., Саидов М.З., Ковальчук А.С. и др. Действие тактивина на активность естественных киллеров человека in vitro // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 1986, №4, 455-459.
18. Шурлыгина А.В. Взаимоотношения суточных биоритмов иммунной и эндокринной систем у мышей // *Вестник АМН СССР.* 1991, №12, 45-50.
19. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988. 252 с.
20. Nyman T., Wall J.R. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) against FRTL-5 cell line using a ⁵¹Cr release assay // *FRTL-5 Today: Proc. 1st Int. Workshop Charact. and Stand in vitro Thyroid Cell Syst., Udine, 26-28 Oct. 1988.* Amsterdam etc., 1989, 211-212.

Цитотоксическая активность естественных киллерных клеток при экспериментальном гипер- и гипотиреозе

Т.Ф.Захарченко

Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Исследована динамика активности естественных киллерных клеток (ЕКК) – одного из основных факторов неспецифического иммунитета – у мышей с гипер- и гипопункцией щитовидной железы. Установлено, что цитотоксичность ЕКК зависит от интенсивности нарушения тиреоидного статуса, имеет фазовый характер. Показано отличие динамики активности ЕКК у мышей в условиях излишка и дефицита тиреоидных гормонов. При экспериментальном гипертиреозе активность ЕКК снижается в 1,4 раза ($19,0 \pm 1,6\%$ против $26,8 \pm 2,5\%$ в контроле, $P < 0,05$) в ранний период и повышается в 1,3 раза ($37,0 \pm 3,9\%$ против $27,8 \pm 1,5\%$ в контроле, $P < 0,05$) в поздний период после его индукции, в то время как при экспериментальном гипотиреозе активность ЕКК, наоборот, повышается в 1,6-2,5 раза в ранний его период. Максимум активности ЕКК отмечен через 6 сут после удаления щитовидной железы ($58,2 \pm 2,9\%$ против $22,8 \pm 1,9\%$ в контроле, $P < 0,001$). Сделано предположение, что при гипер- и гипотиреозе активность ЕКК, которые играют ключевую роль в поддержании клеточного и тканевого гомеостаза, зависит от нарушения тиреоидного баланса в организме и обусловлена интегральным взаимодействием иммунной и нейроэндокринной систем.

Ключевые слова: гипертиреоз, гипотиреоз, неспецифическая иммунорезистентность, естественные киллерные клетки.

Cytotoxic activity of natural killer cells in experimental hyper- and hypothyroidism

T.F.Zakharchenko

V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The dynamics of the activity of natural killer cells (NKC) – which are one of the main factors of unspecific immunity – has been studied in mice with thyroid hyper- and hypofunction. It has been established that NKC cytotoxicity depended on the degree of thyroid status disturbances, and varied at early and late stages of thyroid dysfunction. Differences have been shown in NKC activity dynamics in mice under thyroid hormone excess and deficit. In experimental hyperthyroidism NKC activity was 1,4 times decreased ($19,0 \pm 1,6\%$ vs $26,8 \pm 2,5\%$ in control, $P < 0,05$) in early period, and was 1,3 times increased ($37,0 \pm 3,9\%$ vs $27,8 \pm 1,5\%$ in control, $P < 0,05$) in late period after induction of the disease; while in experimental hypothyroidism NKC activity, on the contrary, was 1,6-2,5 times increased in early period of the disease. A peak of NKC activity was reported in a 6-day period after thyroid removal ($58,2 \pm 2,9\%$ vs $22,8 \pm 1,9\%$ in control, $P < 0,001$). As assumption has been made that in the presence of hyper- and hypothyroidism activity of NKC which play a leading role in maintaining cellular and tissue homeostasis, depends on disturbances of thyroid balance in the organism, and is subjected to the integral influence of the immune and neuroendocrine systems.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, unspecific immunoresistance, natural killer cells.

ГІНЕКОЛОГІЧНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ХАРАКТЕР МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК З НЕПЛІДНІСТЮ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ РАДІАЦІЇ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Л.І. Іванюта, А.Є. Дубчак

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, 04050 Київ, Україна

Проведено клініко-параклінічне обстеження 1221 жінки з неплідністю з 1986 по 1996 роки, із них 211 – були евакуйовані з м. Чорнобиля та м. Прип'яті у перші три дні після аварії на ЧАЕС і після цього проживали у м. Києві, 560 – постійно проживали на забруднених радіонуклідами контрольованих територіях (КТ) та 450 жінок мешкали у м. Полтаві ("чистий" район). Встановлено зростання гінекологічної захворюваності у жінок з КТ через 6 років після аварії, тоді як у евакуйованих ці зміни були вже у перші роки. У евакуйованих та жінок з КТ збільшились запальні захворювання внутрішніх статевих органів, доброякісні пухлини яєчників, фіброміоми матки, генітальний ендометріоз, патологія шийки матки, порушення менструального циклу. Зростання гіпоменструального синдрому у жінок з КТ свідчить про ознаки старіння яєчників під впливом тривалої дії малих доз радіації.

Ключові слова: іонізуюче опромінення, Чорнобильська катастрофа, гінекологічна захворюваність, неплідність, естрадіол, прогестерон, фолітропін (ФСГ), лютропін (ЛГ).

14 років назад світ потрясла найбільша в історії людства радіаційна аварія на Чорнобильській АЕС, яка має безпрецедентне значення в зв'язку із масштабністю та територіальною поширеністю радіонуклідного забруднення, значною кількістю жертв та захворювань [1]. Забруднення навколишнього середовища після аварії на ЧАЕС поставило перед державою та медициною надзвичайно важливу соціальну проблему: забезпечення здоров'я нації [2]. Останнім часом в Україні стрімко падає народжуваність [2, 3]. Зниження її пов'язане не тільки з погіршенням соціально-економічних умов, але і з зростанням захворюваності жінок репродуктивного віку, обумовленої змінами екологічної ситуації, одним із головних компонентів якої є іонізуюча радіація [2, 4-6].

Як відомо, репродуктивна система жінки відрізняється особливою чутливістю до дії несприятливих чинників будь-якого походження [5, 7], тому показники, які характеризують адаптацію жіночого організму, можуть бути використані як критерії оцінки стану оточуючого середовища. Крім того, одним із дійових чинників, який від'ємно впливає на репродуктивне здоров'я жінки, є неплідність, загальна частота якої складає від 10 % до 20 % [8].

Матеріали і методи

Клініко-параклінічне обстеження проведене у 1221 жінки з неплідністю. Із них 211 жінок були евакуйовані з м. Чорнобиля та м. Прип'яті у перші три дні після аварії на ЧАЕС і проживали після цього в м. Києві (I група), 560 жінок постійно проживали на забруднених радіонуклідами контрольованих територіях (КТ) – Іванків Київської області, Овруч, Народичі Житомирської області, Чернігівський район Чернігівської області (II група) та 450 жінок мешкали у м. Полтаві (III група).

Гормональну функцію системи гіпофіз-яєчники вивчали у 173 жінок першої, у 208 – другої та у 200 жінок третьої групи на підставі аналізу даних анамнезу, клінічного, спеціального та лабораторного обстеження. Наявність овуляції або її відсутність визначали на основі даних базальної температури, кольпоцитології та ультразвукового дослідження. Стан ендокринної системи оцінювали за вмістом у плазмі крові гонадотропних гормонів (фолітропіну – ФСГ, лютропіну – ЛГ) і стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону) на 7, 14, 21 дні менструального циклу. Гормони

визначали радіоімунологічними методами, використовуючи тест-набори фірми "CIS" (Франція). Оцінка клінічних, гормональних, кольпоскопічних показників та даних базальної температури проводилась шляхом комп'ютерної обробки даних, отриманих при заповненні спеціально розробленої анкети. Результати досліджень опрацьовували статистично з урахуванням середніх величин та помилок ($M \pm m$), критерія Фішера-Стьюдента (t) та показника вірогідності відмінності (P) [7, 8].

Результати та їх обговорення

Жінки, які були евакуйовані, знаходилися в зоні підвищеного рівня іонізуючої радіації протягом перших 3-4 діб після аварії та отримали сумарні дози від зовнішнього та внутрішнього опромінення від 0,5 до 17 сЗв. Всі жінки другої групи на момент аварії проживали в місті або в приміській зоні і не покидали зону жорсткого радіаційного контролю за останні роки більше ніж на 1-2 міс. Більшість жінок використовували в їжу місцеві продукти з магазинів та з власних присадибних ділянок.

Обстежені жінки були репродуктивного віку, середній вік їх становив 30,9 років (в I групі – 32,6, в II – 30,1, в III – 30,2 роки). Всі жінки обстежені з приводу неплідності, яка у більшості з них тривала 6-10 років, причому первинна неплідність виявлена у 38,6 % жінок I групи, у 48,8 % – II та у 47,3 % – III. Вторинна неплідність встановлена у 61,4 % жінок I групи, у 51,2 % – II та у 52,7 % – III групи. Серед етіологічних чинників вторинної неплідності у обстежених жінок на перше місце виступають штучні та мимовільні аборти.

У більшості обстежених жінок було хронічне запалення внутрішніх статевих органів (у 56,9 % – I групи, у 88,6 % – II та у 84,3 % – III групи). Причому, загострення аднекситу мало деякі особливості в динаміці обстеження. Якщо у евакуйованих жінок більший відсоток загострень аднекситу відмічався у перші роки після аварії (мал. 1), то у жінок з КТ – починаючи з 1990 р., і залишався в таких межах на весь період спостереження. Захворювання шийки матки у жінок I групи виявлялися в значно більшому відсотку з моменту аварії, що не виключає більш ретельного обстеження евакуйованих у перші роки після аварії. У жінок II групи захворювання шийки матки збільшуються з 1993 року, залишаються такими до 1996 року, майже не відрізняючись від даних I групи. Доброякісні пухлини яєчників, фіброміоми матки, генітальний ендометріоз виявлені у більшому відсотку в жінок I групи, хоча в останні роки збільшилась кількість жінок з цими захворюваннями також з КТ.

Вивчення менструального циклу в динаміці спостереження свідчить про те, що у 1987 році нормальний менструальний цикл відмічали 58% жінок II та 56% III групи, тоді як у евакуйованих він був лише у 28,6 % жінок. Гіперменструальний синдром виявлявся у більшості евакуйованих жінок (мал. 2), причому з перших років після аварії (майже вдвічі частіше, ніж в групі порівняння). З 1991 року почала збільшуватись кількість жінок з КТ з гіперменструальним синдромом і на 1996 рік ця перевага у порівнянні з III групою стала вірогідною ($P < 0,05$). Гіпоменструальний синдром у жінок з КТ виріс майже в 4 рази в динаміці спостереження, а у евакуйованих – залишався в тих же межах, що і на початок обстеження. Зросла кількість жінок з дисменореєю як серед евакуйованих, так і тих, які проживають на КТ (майже на 25%).

Динамічне спостереження за рівнем статевих гормонів (таблиця) свідчить про деякі особливості у різних групах обстежених жінок. Так, якщо у евакуйованих жінок в перші роки після аварії виявлене суттєве підвищення естрадіолу та прогестерону ($P < 0,05$), то після 1991 року показники прогестерону майже не відрізнялись від групи порівняння в лютеїнову фазу, залишаючись підвищеними в період овуляції, а вміст естрадіолу знижувався до контрольних величин, але був підвищеним відносно групи жінок з контрольованих територій. У жінок, які постійно проживають на контрольованих територіях, вміст статевих гормонів знижувався після 1991 року.

Таблиця. Статеві та гонадотропні гормони у плазмі крові обстежених жінок в динамії спостереження (М±m)

Гормони крові	Групи обстежених жінок	Роки спостереження																		
		1987-1988			1989-1990			1991-1992			1993-1994			1995-1996						
		фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова							
Естрадіол, нмоль/л	I	291±14,6 ^{а,б}	306±17,8 ^б	264±0,6 ^{а,б}	291±16,5 ^{а,б}	256±12,4	285±9,6 ^а	247±10,7	199±9,9	265±11,6 ^а	294±10,5 ^а	Фази менструального циклу	фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова				
	II	231±10,1	269±14,5	224±11,4	252±11,1	229±10,6	246±10,2	174±9,8	190±9,1	172±13,3 ^с	217±10,4 ^с						фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова
	III	227±12,3	254±13,1	218±8,9	241±9,6	234±8,3	258±11,4	219±10,3 ^с	229±10,4	213±10,9	246±9,6									
Прогестерон, нмоль/л	I	10,4±1,2 ^б	32,2±1,3 ^{а,б}	16,8±1,6 ^{а,б}	33,5±2,8 ^а	18,2±1,6 ^{а,б}	29,6±1,9 ^а	11,4±1,1 ^{а,б}	29,1±2,9 ^а	8,4±0,6 ^{а,б}	28,7±2,5 ^а	фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова					
	II	6,9±0,9	26,6±1,5	6,4±0,8	27,1±2,6	4,7±0,9	16,2±1,5 ^с	5,3±0,8	17,1±1,8 ^с	4,1±0,7	18,8±1,9 ^с					фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова	
	III	6,2±0,6	27,1±0,9	5,4±0,3	29,9±2,7	5,8±0,7	26,4±1,7	5,9±0,6	25,1±1,3	6,2±0,8	25,9±1,3									фолікулінова
ЛГ, ммоль/л	I	5,2±0,1 ^{а,б}	6,1±0,4 ^{а,б}	5,7±0,3 ^{а,б}	4,8±0,1 ^б	5,1±0,1	4,4±0,1	3,9±0,3	5,3±0,4 ^б	3,6±0,2 ^{а,б}	3,6±0,2 ^а	фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова					
	II	3,9±0,2	3,7±0,3	4,2±0,2	4,5±0,2	5,1±0,2	2,9±0,2 ^с	3,8±0,4	4,2±0,2 ^с	2,7±0,4 ^с	1,9±0,5 ^с					фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова	
	III	3,1±0,3	4,2±0,1	4,5±0,1 ^а	3,9±0,1	4,4±0,4	4,8±0,3	5,1±0,3	7,4±0,6	4,9±0,3	4,2±0,6									фолікулінова
ФСГ, ммоль/л	I	5,1±0,5 ^б	5,8±0,6 ^б	4,9±0,6 ^{а,б}	4,1±0,2	5,4±0,38 ^{а,б}	4,9±0,2 ^а	4,8±0,3 ^{а,б}	3,8±0,1	4,9±0,2 ^б	5,6±0,4 ^б	фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова					
	II	3,2±0,4	3,9±0,3	2,8±0,3	3,8±0,1	2,6±0,4	3,2±0,3 ^с	2,4±0,3	3,3±0,4	4,2±0,1	4,9±0,3					фолікулінова	лотейнова	фолікулінова	лотейнова	
	III	2,9±0,5	3,2±0,4	3,1±0,1	4,6±0,3	3,4±0,3	5,1±0,4	3,2±0,2	4,3±0,3	3,6±0,2	4,5±0,2									фолікулінова

Примітка: а – вірогідна різниця між I та II групами, б – між I та III групами, с – між II та III групами, P<0,05.

Що стосується гонадотропних гормонів, то їх вміст у крові обстежених дещо відрізнявся від динаміки статевих гормонів. У I групі вміст ЛГ та ФСГ у плазмі крові був підвищений до 1991-92 рр., потім ЛГ знижувався, а ФСГ у першу фазу залишався підвищеним. Підвищений рівень ФСГ у першу фазу менструального циклу, зниження концентрації ЛГ у другу фазу, стабільний високий вміст естрадіолу можуть свідчити про порушення чутливості рецепторного апарату яєчників до дії гонадотропних гормонів, в результаті чого порушуються механізми зворотного зв'язку.

Підсумок

Представлені результати свідчать про те, що дія чинників радіаційної аварії на ЧАЕС призвела до змін гінекологічної захворюваності у жінок репродуктивного віку з неплідністю. Причому, у евакуйованих жінок ці зміни виявлені вже в перші роки після аварії, а у жінок, які постійно проживають на контрольованих територіях, через 4-5 років після аварії. Зростання гінекологічної патології відбувається за рахунок збільшення запальних захворювань внутрішніх статевих органів, доброякісних пухлин яєчників, фіброміоми матки, генітального ендометріозу, патології шийки матки, порушень менструального циклу.

Виявлені порушення в гіпофізарно-гонадній системі, які свідчать про зростання відносної гіперестрогенії у евакуйованих жінок, що супроводжувалось гіперменструальним синдромом. У жінок, які проживають на КТ, через 6-7 років після аварії на ЧАЕС відмічене значне зниження вмісту естрадіолу та прогестерону у плазмі крові що, в свою чергу, проявлялося зростанням гіпоменструального синдрому і може свідчити про ознаки старіння яєчників під впливом тривалої дії малих доз радіації.

Таким чином, збереження генеративної функції знаходиться в прямій залежності від ступеня адаптованості жіночого організму до впливу екологічних змін.

Література

1. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Лягинская А.М. Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением (последствия аварии на ЧАЭС). М.: Издательский дом "Парад", 1997. 400 с.
2. Бобильова О.О. Сучасні явлення про медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні // Довкілля та здоров'я. 1998, № 1(4), 58-60.
3. Венцовский Б.М. Влияние вредных факторов внешней среды и производства на женский организм, плод и новорожденного // Экология и репродукция. Одесса, 1992, 4-5.
4. Спіженко Ю.П. Наслідки Чорнобильської катастрофи для здоров'я людини та діяльність органів охорони здоров'я // Чорнобиль і здоров'я людей. К., 1993, ч.1, 1-3.
5. Федун З.В., Сольский С.Я., Артамонов В.С. и др. Изучение состояния генеративной функции у женщин репродуктивного возраста после аварии на Чернобыльской АЭС // Экология и репродукция: Пленум правления научного общества акушеров-гинекологов Украины: Тез. докл. Одесса, 1992, 85-86.
6. Авраменко О.І., Сиваченко Т.П. Стан здоров'я населення після аварії на Чорнобильській АЕС (за даними Київської області) // Лікарська справа. 1993, № 7, 6-10.
7. Іванюта Л.І., Дубчак А.Є., Яковлев О.О. Функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи у жінок з неплідністю після аварії на ЧАЕС // Ендокринологія. 2000, 5, № 1, 4-9.
8. Юнда И.Ф., Иванюта Л.И., Имшинецкая Л.П. и др. Бесплодие в супружестве. К.: Здоров'я, 1990. 464 с.
9. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. М.: Медицина, 1974. 383 с.
10. Гублер Е.Б. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1978. 264 с.

Гинекологическая заболеваемость и характер менструального цикла у женщин с бесплодием, которые подверглись действию радиации после аварии на ЧАЭС

Л.И.Иванюта, А.Е.Дубчак

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 04050 Киев, Украина

С 1986 по 1996 гг. проведено клинико-параклиническое обследование 1221 женщины с бесплодием, из которых 211 были эвакуированы из г. Чернобыля и г. Припяти в первые три дня после аварии на ЧАЭС и жили затем в г. Киеве, 560 – постоянно живут на загрязненных радионуклидами контролируемых территориях (КТ) и 450 – проживают в г. Полтава ("чистый" район). Установлен рост гинекологической заболеваемости у женщин с КТ через 6 лет после аварии, тогда как у эвакуированных эти заболевания были уже в первые годы наблюдения. У эвакуированных женщин и женщин с КТ увеличились воспалительные заболевания внутренних половых органов, доброкачественные опухоли яичников, фибромиомы матки, генитальный эндометриоз, патология шейки матки, нарушение менструального цикла. Возрастание гипоменструального синдрома у женщин с КТ свидетельствует о старении яичников при длительном воздействии малых доз радиации.

Ключевые слова: ионизирующее облучение, Чернобыльская катастрофа, бесплодие, гинекологическая заболеваемость, эстрадиол, прогестерон, фоллитропин (ФСГ), лютропин (ЛГ).

Gynecologic sickness rate and character of the menstrual cycle in women with infertility exposed to radiation after the Chornobyl accident

L.I. Ivanjuta, A.E. Dubchak

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of AMS, 04050 Kyiv, Ukraine

Clinical and paraclinical examination of 1221 women with infertility was carried out in the period of 1986 - 1996. 211 women were evacuated from Chornobyl and Prypjat in the first three days after the Chornobyl catastrophe and lived in Kyiv; 560 women permanently lived in radiocontrolled territories (RCT). 450 women who lived in Poltava were studied as a control. An increase of gynecologic sickness rate in women from RCT 6 years after the Chornobyl accident was found. In women who were evacuated from Chornobyl areas this increase was found already in the first years after the Chornobyl accident. High frequency of internal sex organ inflammatory diseases, tumors of the ovary, fibromioma of uterus, genital endometriosis, pathology of the cervix, disturbances of the menstrual cycle were showed for women exposed to radiation in both studied groups. Data about an increase of hypomenstrual syndrome frequency in women from RCT suggest premature exhaustion of the ovary induced by radiation.

Key words: ionizing radiation, Chornobyl accident, infertility, gynecologic sickness, estradiol, progesteron, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH).

ЗНАЧЕННЯ ПЕРИФЕРІЙНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ЛАНКИ У РЕГУЛЯЦІЇ РІЗНИХ СТАДІЙ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ САМОК ЩУРІВ

Л. Б. Літвінова

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 61002 Харків, Україна

У самок щурів у препубертаті за умов моделювання в організмі різного рівня метаболітів тестостерону встановлено, що в індукції початкового етапу пубертації (відкриття піхви) важливе значення мають 5α -відновлені андрогени, зокрема дигідротестостерон, у достатньо високих кількостях. У фінальній стадії статевого дозрівання – встановленні позитивного зворотного зв'язку і, як наслідок, овуляції, провідна роль належить естрогенам. Дигідротестостерон гальмує овуляцію і тим самим затримує повноцінне статеве дозрівання самок.

Ключові слова: статеве дозрівання, відкриття піхви, позитивний зворотний зв'язок, яєчники, гіпофіз, овуляція, естрогени, 5α -відновлені андрогени, інгібітори ферментів.

Однією з найбільш важливих проблем сучасної біології та медицини є проблема несвоечасного статевого дозрівання жіночого організму. Пубертатогенез – складний багатопоступовий процес, внаслідок якого відбувається возз'єднання окремих ланок в єдину функціонально активну гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему. Встановлення прямих і зворотних зв'язків між органами репродуктивної системи залежить не тільки від певних концентрацій статевих стероїдів, але й від широких можливостей їх взаємоперетворювань [1-3]. Фізіологічно активні метаболіти тестостерону перетворюються за допомогою ароматази в естрогени та 5α -редуктази – у 5α -відновлені андрогени, в першу чергу, у дигідротестостерон (ДГТ) [3, 4]. Препубертатне гормональне зміщення переважно у бік естрогенізації вважають важливим фактором у статевому дозріванні самок [5-7]. Андрогени, що не здатні до ароматизації, розглядають як активні інгібітори пубертації [3, 6, 8, 9], а зниження їх рівня у циркуляції є сигналом до стимуляції секреції естрогенів і початку статевого дозрівання. Однак інші автори [10-12] вважають необов'язковим зниження у крові концентрації 5α -відновлених андрогенів у механізмі пубертації. Отже, відносно участі 5α -відновлених андрогенів у регуляції статевого дозрівання жіночого організму у літературі єдиної думки немає.

Мета дослідження – вивчити строки статевого дозрівання самок за умов різного рівня метаболітів тестостерону в організмі та визначити роль естрогенів і 5α -відновлених андрогенів на окремих етапах пубертатогенезу.

Матеріали і методи

Дослідження виконувались на самках щурів популяції Вістар. До експерименту було відібрано 150 самок з нормальним фізичним розвитком до 30-денного віку.

У періоді препубертату (на 35-ту добу життя) у тварин моделювали різні рівні метаболітів тестостерону. Недостатність 5α -відновлених андрогенів спричиняли введенням інгібітора 5α -редуктази – 17β -діетил-3-оксо-4-метил-4- 5α -андростан-17 β -карбоксаміду (4-МА; у дозі 1 мг на самку), який блокує трансформацію тестостерону у ДГТ [13]. Надлишок 5α -відновлених андрогенів досягали двома шляхами. Ін'єкція інгібітора ароматази (4-гідроксиандростендіон, у дозі 5 мг на 100 г маси тіла) [14] призводила до зниження рівня естрогенів у крові на 80% [15] та спрямування метаболізму тестостерону у бік 5α -відновлення з підвищенням в організмі рівня андрогенів, нездатних до ароматизації. Другим шляхом моделювання гіперандрогенії було введення 5α -відновленого андрогену – ДГТ у дозах 7 мкг, 1 мг або 5 мг на 100 г маси тіла. Обґрунту-

ванням до вибору цих доз стали експерименти на дорослих шурах, в яких показано, що ДГТ у малій дозі (7 мкг) стимулює, а у великих дозах, навпаки, пригнічує репродуктивну функцію самок [16].

ДГТ та обидва ферментативні інгібітори були синтезовані у лабораторії синтезу гормоніо-подібних сполук (завідуючий Ф.Г. Яременко) УкрНДІФЕЗ.

Андроген у різних дозах або інгібітори ферментів вводили в олійному розчині внутрішньом'язово на 35-ту добу життя. Контролем були самки шурів, яких обробляли 0,2 мл розчинника (кісточковою олією).

Статеве дозрівання вивчали за строком відкриття піхви, а також за часом настання першої овуляції, про яку судили за наявністю еструсу (тічки) у вагінальних мазках. У частини тварин 40-денного віку визначали рівні статевих гормонів у плазмі периферичної крові радіоімунологічним методом та вміст сумарних гонадотропінів у гомогенатах гіпофізів методом біологічного тестування за реакцією відносної маси оваріально-маточного комплексу (мг на г маси тіла) у інфантильних шурів-реципієнтів [17].

Результати та їх обговорення

У інтактних самок шурів розрив вагінальної мембрани і відкриття піхви, як зовнішній прояв початкового етапу статевого дозрівання, відбувались у віці $41,00 \pm 1,16$ діб, що відповідає результатам інших експериментаторів [4-7]. Перша овуляція, яка є наслідком встановлення позитивного зворотного зв'язку між яєчниками і гіпофізом, наставала на $44,90 \pm 1,35$ доби. Інтервал між початком і завершенням пубертатогенезу у цих самок коливався від 0 (25,0%) до 10 (15,0%) діб і у середньому на групу (20 самок) складав $3,80 \pm 0,62$ доби. Тривалість цього періоду, за нашими даними, перевищує таку (1-2 доби) у інших дослідженнях [5, 18]. Однак передовуляторне підвищення концентрації ЛГ у крові шурів, яке відзначали напередодні першого еструсу через п'ять або більшу кількість діб після відкриття піхви [19], підтверджує суттєве розмежування у часі початкової і завершальної стадій пубертатогенезу, як показано і нами, у більшості (75,0%) самок шурів.

У тварин контрольної групи, яким у препубертаті вводили кісточкову олію (табл., група 1), відкриття піхви та овуляція зареєстровані пізніше ($P < 0,001$), ніж у інтактних самок. Про пригнічення репродуктивної функції дорослих [20] і статевонезрілих [21] самок шурів під впливом різних рослинних олій чи їх активних компонентів (ненасичених жирних кислот) [22] повідомлялось раніше. Враховуючи дані літератури і той факт, що для приготування розчинів ДГТ і інгібіторів ферментів використовувалась рослинна олія, ми вважали за необхідне порівнювати одержані результати з відповідними даними у самок, оброблених розчинником, з метою відокремлення дії самих стероїдів.

У піддослідних самок зниження рівня 5α -відновлених андрогенів у циркуляції після ін'єкції інгібітора 5α -редуктази сприяло підвищенню концентрації естрадіолу (E_2) у крові ($0,63 \pm 0,17$ нмоль/л проти $0,23 \pm 0,05$ нмоль/л у контролі; $P < 0,02$). У цих шурів (група 2) строки відкриття піхви не відрізнялись від таких у контролі (група 1). Отже, збільшення в організмі рівня естрогену, який вважають стимулятором у процесі розриву вагінальної мембрани [5, 7], за нашими даними, не впливало на початковий етап пубертатогенезу. Однією з причин цього може бути недостатність зростання (у 2,7 рази) рівня ендогенних гормонів у крові шурів групи 2, оскільки відомо, що екзогенні естрогени прискорюють відкриття піхви [6].

Найбільш переконливим доказом щодо ефекту естрогенів у регуляції останнього процесу є контроль за концентраціями ендогенних гормонів у циркуляції безпосередньо у цей період. Рівень E_2 у крові самок 40-денного віку із закритою піхвою ($0,26 \pm 0,04$ нмоль/л) не відрізнявся ($P > 0,1$) від такого ($0,25 \pm 0,04$ нмоль/л) у шурів з відкриттям піхви саме у цей день (сорокова доба життя). Тобто відкриття піхви не залежало від рівня естрогенів. Більш того, зменшення концентрації E_2 у периферичній крові на 83% (з $0,23 \pm 0,05$ нмоль/л до $0,04 \pm 0,01$ нмоль/л; $P < 0,001$) після введення інгібітора ароматази, навпаки, при-

Таблиця. Строки статевого дозрівання самок шурів за умов моделювання різного рівня метаболітів тестостерону ($M \pm m$)

Номер групи шурів	Умови досліду	Вік (доба), у якому відбувались		Час між початком і завершенням пубертатії, доба
		Відкриття піхви	Перша овуляція	
1	Контроль, олія, n=22	60,09±3,09	71,39±3,13	12,00±2,27
2	Інгібітор редуктази, n=8	56,20±3,25	64,37±3,19	5,86±2,26 0,05<P<0,1
3	Інгібітор ароматази, n=9	51,11±2,14 P<0,05	75,43±5,45	30,40±6,44 P<0,002
4	ДГТ, 7 мкг, n=8	62,75±7,18	72,13±11,30	10,71±5,30
5	ДГТ, 1 мг, n=10	51,60±2,59 P<0,05	64,90±3,79	13,30±3,46
6	ДГТ, 5 мг, n=13	42,08±0,79 P<0,001	61,46±5,28	18,13±4,59

скорювало час відкриття піхви у шурів (група 3). Ці дані підтверджують непричетність естрогенів до ініціації розриву вагінальної мембрани. Це твердження суперечить результатам досліджень після введення шурам естрогенів [6]. Однак на підставі даних Pattery (1974) був зроблений висновок, що естрогени здатні до стимуляції 5α -редуктазної активності [23]. Внаслідок таких подій в організмі підвищуються рівні 5α -відновлених андрогенів – ДГТ з подальшою його біотрансформацією у андростандіоли: 5α -андростан- $3\alpha,17\beta$ -діол або у 5α -андростан- $3\beta,17\beta$ -діол [3]. Імовірно, саме ці андрогени і стимулюють відкриття піхви, яке спостерігалось після введення інгібітора ароматази (група 3), оскільки за цих умов метаболізм тестостерону може зсуватись у бік 5α -відновлення. Не виключено також, що гальмування ароматазної активності веде до накопичення попередника E_2 – тестостерону, який, можливо, також бере участь у регуляції розриву вагінальної мембрани. Збільшення концентрації тестостерону у крові, що відзначалось у самок (група 3) після введення інгібітора ароматази ($1,93 \pm 0,31$ нмоль/л проти $0,71 \pm 0,22$ нмоль/л у контролі; $P < 0,01$), може одночасно віддзеркалювати і підвищення рівня 5α -відновлених андрогенів, оскільки сироватка у радіоімунологічних наборах, крім тестостерону (100%), перехресно реагує з ДГТ (20-31%) та 5α -андростан- $3\alpha,17\beta$ -діолом (2-25%) [24].

Для перевірки гіпотези стосовно дії 5α -відновлених андрогенів на початковому етапі статевого дозрівання шурів була проведена серія досліджень з використанням екзогенного ДГТ у різних дозах. Виявилось, що андроген у дозі 7 мкг (табл., група 4) не впливав на початок статевого дозрівання. Збільшення дози ДГТ до 1 мг (група 5) чи 5 мг (група 6) викликало дозозалежне прискорення відкриття піхви у шурів, майже до показників, які були зареєстровані у інтактних самок. Отже, у шурів індуктором початкових пубертатних подій виступає ДГТ (у достатньо високих кількостях), але не виключено, що і його метаболіти. Саме 5α -андростан- $3\beta,17\beta$ -діол вважають одним з гормональних факторів, відповідальних за відкриття вагіни [6, 25]. Разом з тим інші дослідники [11] відзначають низькі рівні цього андрогену у циркуляції протягом пубертатогенезу, тоді як збільшення у крові концентрації ДГТ і 5α -андростан- $3\alpha,17\beta$ -діолу у препубертаті (34-37-ма доба) та пік 5α -андростан- $3\alpha,17\beta$ -діолу через 48 год після введення ВЖК свідчать на користь останніх у стимуляції початкової фази статевого дозрівання самок.

Перша овуляція у шурів усіх піддослідних груп (табл.) наставала у тому ж віці, що й у контрольних самок. Однак звертає на себе увагу той факт, що у

щурів, яким штучно знижували в організмі рівні 5α -відновлених андрогенів (група 2), інтервал між початком статевого дозрівання та першою овуляцією укорочувався (на 52%) до показників, які спостерігались у інтактних самок. Зниження концентрації ендогенних естрогенів та підвищення рівня 5α -відновлених андрогенів у крові за цих умов, навпаки, суттєво подовжувало період між стимульованим відкриттям піхви та овуляцією у щурів (група 3). Отже, тривалість періоду між початком і завершенням статевого дозрівання самок залежить від рівня у циркуляції метаболітів тестостерону – естрогенів і 5α -відновлених андрогенів, тобто від першочерговості дії ферментів ароматази і 5α -редуктази [3, 4]. З цього витікає, що якщо за відкриттям піхви посилюється активність ароматази і збільшуються у крові рівні естрогенів, то незабаром відбудеться викид гонадотропінів і настане овуляція. У випадках активації 5α -редуктази, остання запізнюється у часі. І це не випадково, оскільки встановлено, що ДГТ пригнічує синтез і секрецію гонадотропінів ефективніше, ніж тестостерон [26, 27]. Негативна зворотна дія андрогенів відбувається на гіпоталамо-гіпофізарному рівні [28]. Пригнічуючий ефект 5α -відновлених андрогенів у овуляторному процесі було підтверджено у самок групи 3. У останніх відзначали зниження рівня гонадотропінів у гіпофізах, про що судили за зменшенням маси оваріально-маточного комплексу інфантильних щурів-реципієнтів після введення гомогенатів відповідних гіпофізів (контроль – $1,53 \pm 0,30$ мг/г; група 3 – $0,54 \pm 0,15$ мг/г; $P < 0,05$). Таким чином, 5α -відновлені метаболіти тестостерону, гальмуючи гонадотропну функцію гіпофіза, запобігають встановленню позитивного зворотного зв'язку між яєчниками і гіпофізом, що затримує овуляцію і повноцінне статеве дозрівання.

Висновки

1. У самок щурів окремі фази пубертатогенезу регулюються різними метаболітами тестостерону. Прискорення відкриття піхви у щурів після введення дигідротестостерону у достатньо високих дозах свідчить про стимулюючий ефект 5α -відновленого андрогену, а можливо і його метаболітів (андростандіолів), в ініціації початкової стадії статевого дозрівання.

2. Відкриття піхви на тлі низької концентрації естрогенів у периферичній крові інтактних щурів або прискорення цього процесу за умов моделювання гіпоестрогенії (введення інгібітора ароматази) дає підставу вважати, що естрогени не беруть участь у регуляції початкової фази пубертації у щурів.

3. Провідна роль естрогенів полягає у встановленні позитивного зворотного зв'язку у системі гонади-гіпофіз, тобто на завершальному етапі пубертатогенезу. Дигідротестостерон гальмує гонадотропну функцію гіпофіза і затримує овуляцію, що подовжує період між початковою і фінальною стадіями статевого дозрівання самок.

Література

1. Хефтман Э. Биохимия стероидов. М.: Мир, 1972. 176 с.
2. Резников А.Г. Метаболизм половых стероидов в гипоталамусе и его роль в нейроэндокринной регуляции репродукции // Пробл. эндокринол. 1990, 36, №4, 26-29.
3. Дегтярь В.Г. Роль 5α -восстановленных $3,17$ -диолов у млекопитающих // Успехи совр. биол. 1992, 112, вып. 3, 422-436.
4. Adler N.T. Neuroendocrinology of Reproduction. Physiology and Behavior. New York: Plenum Press, 1981. 555 p.
5. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола. М.: Наука, 1981. 223 с.
6. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наукова думка, 1982. 252 с.
7. Остин К., Шорт Р. Гормональная регуляция размножения у млекопитающих. М.: Мир, 1987. 303 с.

8. Eckstein B. Blood concentrations and biological effects of androstane diols on the onset of puberty in the female rat // *J. Steroid. Biochem.* 1983, **19**, N 1, 883-886.
9. Вундер П.А. Значение изменения чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к тормозному влиянию полового гормона в регуляции тонической секреции гонадотропинов и функции размножения // *Успехи совр. биол.* 1990, **110**, №1(4), 143-159.
10. Advis J.P., White S.S., Ojeda J.K. Delayed puberty induced by chronic suppressing of prolactin release in the female rat // *Endocrinology.* 1981, **109**, N 5, 1321-1330.
11. Cohen J., Dore C., Robair B. et al. Plasma concentrations of free 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol and related gonadal steroids during spontaneous and induced sexual maturation in the female rat // *Biol. Reprod.* 1984, N 30, 105-110.
12. Uilenbrock J.Th.J., Woutersen P.J.A. Inhibition of 5 α -reductase activity in prepubertal female rats: Effect on the timing of first ovulation // *Acta endocrinol.* 1988, **117**, N 4, 451-456.
13. Brooks J.R., Baptista E.M., Berman C. et al. Response of rat ventral prostate to a new and novel 5 α -reductase inhibitor // *Endocrinology.* 1981, **109**, N 3, 830-836.
14. Abul-Hajj Vusuf J. The effect of the aromatase inhibitor, 4-(phenylthio)-4-androstene-3,17-dione, on dimethylbenz (a) anthracene-induced rat mammary tumors // *J. Steroid. Biochem.* 1989, **34**, N 1-6, 439-442.
15. Farookhi R. Effects of aromatisable and nonaromatisable androgen treatments on luteinizing hormone receptors and ovulation in immature rats // *Biol. Reprod.* 1985, **33**, N 2, 363-369.
16. Литвинова Л.Б. Роль неароматизируемых андрогенов в регуляции женской репродукции // *Бесплодие. Вспомогательные технологии: Сб. науч. тр. симпозиума с междунар. участием* (Киев, 23-24 мая 1995 г.). К., 1995, 232-235.
17. Ludwig D.J. The effect of androgen on spermatogenesis // *Endocrinology.* 1950, **46**, N 5, 453-481.
18. Ojeda S.R., Urbanski H.F. Puberty in the rat. In: E. Knobil, J.D. Neill (eds.). *The physiology of reproduction.* 2-nd edit. New York: Raven Press, Ltd., 1994, 363-409.
19. Eckstein B. Studies on the mechanism of the onset of puberty in the female rat // *J. Steroid. Biochem.* 1975, **6**, N 6, 873-878.
20. Литвинова Л.Б., Федорченко Т.В. Влияние растительных масел на женскую репродуктивную систему // *Эксперим. клинич. фармакол.* 1994, **57**, № 4, 49-51.
21. Литвинова Л.Б. Влияние персикового масла на половое созревание самок крыс // *Эксперим. клинич. фармакол.* 1998, **61**, № 3, 43-45.
22. Waltman R., Friconi V., Elsayed H. et al. Prolongation of rat gestation time by unsaturated fatty acids // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1978, **131**, N 7, 735-738.
23. Тронько Н.Д. Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии. К.: Здоров'я, 1982. 96 с.
24. Goorop A.J., Gribling-Hegge L. The androgen and estrogen concentrations in the rat ovary // *J. Endocrinol.* 1982, **93**, 25-30.
25. Eckstein B., Ravid R. On the mechanism of the onset of puberty: Identification and pattern of 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol and its 3 α -epimer in peripheral blood of immature female rats // *Endocrinology.* 1974, **24**, N 1, 224-229.
26. Баграмян Э.Р. Роль андрогенов в физиологии репродуктивной функции женщины // *Акушер. гинекол.* 1985, №11, 3-7.
27. Дегтярь В.Г., Павлинов С.А., Лосева Л.А. Метаболизм половых стероидных гормонов в нейроэндокринных органах // *Пробл. эндокринолог.* 1977, **23**, № 4, 70-76.
28. Motta M., Martini L. Studies on the feed-back activity of 5 α -reduced metabolites of testosterone // *J. Steroid. Biochem.* 1976, **7**, 1177-1184.

Значение периферического гормонального звена в регуляции разных стадий полового созревания самок крыс

Л.Б.Литвинова

Украинский НИИ фармакологии эндокринных заболеваний, 61002 Харьков, Украина

У самок крыс в условиях моделирования разных соотношений метаболитов тестостерона в препубертате установлено, что в индукции начального этапа пубертации (открытие вагины) важное значение имеют 5α -восстановленные андрогены, в частности дигидротестостерон, в достаточно высоких концентрациях. В финальной стадии полового созревания – установлении положительной обратной связи и, как следствие, овуляции, ведущая роль принадлежит эстрогенам. 5α -восстановленные андрогены тормозят овуляцию и тем самым задерживают полноценное половое созревание.

Ключевые слова: половое созревание, открытие вагины, положительная обратная связь, яичники, гипофиз, овуляция, эстрогены, 5α -восстановленные андрогены, ингибиторы ферментов.

The significance of the peripheral hormonal link in the regulation of different stages of female rat sexual maturation

L.B.Litvinova

Ukrainian Reseach Institute of Endocrine Diseases Pharmacotherapy, 61002 Kharkiv, Ukraine

In female rats under the experimental alterations of testosterone metabolites in prepuberty it has been shown that high dihydrotestosterone concentrations induce the initial stages of puberty, that is the vaginal opening. At the final stages of puberty – at the establishment of the positive feedback and the ovulation – estrogens play the principal role. 5α -Reduced androgens inhibit the ovulation and delay normal sexual maturation.

Key words: sexual maturation, vaginal opening, positive feedback, ovaries, hypophysis, ovulation, estrogens, 5α -reduced androgens, enzyme inhibitors.

СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

В.І.Паньків, І.Й.Сидорчук, В.А.Маслянко, В.М.Гаврилюк, А.О.Вацеба, Н.В.Кроха

Буковинська державна медична академія, 58022 Чернівці, Україна

Узагальнені результати вивчення субклінічного гіпотиреозу за останні 5 років. Наводяться дані епідеміологічних та клінічних досліджень. Детально проаналізовано причини та клінічне значення латентних порушень функції щитовидної залози. Особливу увагу приділено підходам до лікування субклінічного гіпотиреозу.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, епідеміологія, діагностика, лікування

Субклінічний гіпотиреоз означає стан безсимптомного перебігу захворювання, при якому настає підвищення базальної концентрації у сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ) за нормальних показників концентрації вільного тироксину (Т₄) і трийодотироніну (Т₃). При цьому клінічна симптоматика відсутня або мінімально виражена. Відповідно до наведеного визначення, діагноз "субклінічний гіпотиреоз" у кожному випадку вимагає лабораторного підтвердження, бажано повторного (з метою уникнення помилок визначення та інтерпретації) [1,2].

Розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу досить значна, особливо серед жінок віком понад 40 років. У класичному епідеміологічному дослідженні, проведеному в Англії, показник поширеності цієї патології становив 7,5% серед жінок і 2,8% серед чоловіків [3]. За результатами досліджень різних авторів, розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу становить у середньому 6-7% (серед жінок – 7,5-8,5%, серед чоловіків – 2,8-4,4%) [4-6]. Однак серед жінок у віці 60-75 років його частота зростає до 13,6-17,4%, з подальшим зменшенням до 6,2% у жінок віком понад 80 років [7]. У 22% хворих з депресивним синдромом, резистентним до лікування, встановлено ознаки явного чи субклінічного гіпотиреозу [8]. Автори вважають, що відносний гіпотиреоз може відігравати певну роль у розвитку депресивних розладів, резистентних до лікування. В іншому дослідженні вивчалася частота підвищеного рівня ТТГ у жінок з неплідністю. Серед жінок, які лікувалися принаймні впродовж року з приводу порушення репродуктивної функції (без даних щодо наявної тиреоїдної патології), у 2,3% діагностовано субклінічний гіпотиреоз, призначено замісну терапію препаратами гормонів щитовидної залози (ЩЗ). Під впливом лікування у 64% цих жінок у подальшому наступила вагітність [9].

Нами спостерігалася спонтанна еволюція субклінічного гіпотиреозу у 145 жінок впродовж 10-річного періоду: у 32,4% хворих розвинувся явний гіпотиреоз, у 53,8% – стан ЩЗ не змінився, ще у 13,8% – функція ЩЗ нормалізувалася. За даними інших дослідників, прогресування до явного гіпотиреозу відзначається від 7,8% до 17,8%, а спонтанна нормалізація показників ТТГ упродовж року – у 5,5% випадків. При цьому вважають, що чим вищий початковий рівень ТТГ у крові, тим більший ризик розвитку явного гіпотиреозу. Ймовірність розвитку явного гіпотиреозу впродовж 10 років при початково-

му рівні ТТГ 12 мОд/л становила 27% у хворих з відсутністю антитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази і 57% – при наявності таких антитіл. Важливість присутності тиреоїдних антитіл засвідчує також інше дослідження: серед жінок віком 55 років з наявністю тиреоїдних мікросомальних антитіл через 10 років рівень ТТГ був підвищений у 39,6%, в той час як у жінок без антитіл таке підвищення встановлене лише у 3,2%.

При 20-річному спостереженні захворюваність на явний гіпотиреоз становила 4,1 на 1000 жінок і 0,6 на 1000 чоловіків щорічно [10].

Серед ендогенних причин субклінічного гіпотиреозу найвагоміше значення мають хронічні аутоімунні, підгострі та післяпологові тиреоїдити. До екзогенних причин відносять неадекватну замісну терапію препаратами гормонів ЩЗ, йодну недостатність, вживання антитиреоїдних медикаментів, резекцію ЩЗ, лікування ^{131}I , літєм, а також опромінення ділянки шиї з приводу злоякісних захворювань органів шиї. В одних випадках субклінічний гіпотиреоз виступає як рання стадія розвитку маніфестного гіпотиреозу, проте в інших може мати й певне самостійне значення.

Аутоімунний тиреоїдит (як гіпертрофічна, так і атрофічна форми) вважається однією з найчастіших причин набутого гіпотиреозу. Останній у своєму розвитку, зазвичай, проходить субклінічну стадію, яка згодом змінюється маніфестною. У дітей, на відміну від дорослих, латентна гіпофункція ЩЗ може бути транзиторною. Проте в жінок середнього віку вже сама наявність антитіл до мікросомального антигену розцінюється як фактор ризику розвитку з часом субклінічного гіпотиреозу [11, 12].

Значення нестачі йоду та спричинених йодною недостатністю захворювань загальноновизнане [13, 14]. Субклінічний гіпотиреоз діагностується набагато частіше за умов тяжкого йодного дефіциту порівняно з маніфестними формами. У Міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду субклінічний йододефіцитний гіпотиреоз виділено в окрему рубрику (E02). З іншого боку, і хронічне перенасичення організму йодом здатне призвести до латентного (стійкого чи транзиторного) гіпотиреозу [15].

Після хірургічного втручання на ЩЗ з приводу тиреотоксикозу гіпофункція розвивається у 10-40% хворих, однак у більшості цих пацієнтів спостерігається субклінічний гіпотиреоз, який не завжди переходить у маніфестний [16].

Доволі часто виникає субклінічний гіпотиреоз внаслідок внутрішнього опромінення ЩЗ після лікування ^{131}I , а також після зовнішнього опромінення ділянки голови та шиї з лікувальною метою. При будь-якому варіанті частота гіпофункції ЩЗ є вищою тоді, коли радіаційний вплив відбувся у більш молодому віці.

До субклінічного гіпотиреозу може призвести тривале використання тиреостатиків, а також йодовмісних препаратів (антисептиків, відхаркувальних мікстур, аміодарону).

Латентна гіпофункція ЩЗ нерідко виявляється серед хворих на цукровий діабет I типу і, ймовірно, з іншими аутоімунними захворюваннями. У лікарській практиці зустрічається ще одна причина субклінічної гіпофункції ЩЗ - неадекватна замісна терапія явного гіпотиреозу (при супутній серцево-судинній патології або при недостатньому контролі за проведенням лікування з боку пацієнта або лікаря).

Існує ціла низка екстратиреоїдних причин підвищеного рівня ТТГ у сироватці при відсутності субклінічного гіпотиреозу. Насамперед це стосується різноманітних тяжких нетиреоїдних захворювань; такі пацієнти вимагають повторної оцінки гормонального статусу після реконвалесценції. Випадково зафіксований підйом рівня ТТГ може бути пов'язаний з пульсуючою секрецією цього гормону, "нічною хвилею" його секреції чи відхиленнями у про-

цесі визначення; тому рівень ТТГ, який незначно перевищує норму, повинен бути ще раз перевірений.

Максимальна концентрація ТТГ спостерігається впродовж ночі (між 20.00 і 2.00 год), мінімальна - вдень. Враховуючи циркадіанні ритми ТТГ, слід зазначити, що відносний ризик помилкових значень рівнів ТТГ сироватки між 7.00 і 17.00 год становить лише 0,09% для значень понад 4,0 мОд/л [17, 18].

З клінічних позицій сьогодні важко дати однозначну оцінку прихованої гіпофункції ЩЗ. Слід взяти до уваги, що в багатьох випадках субклінічний гіпотиреоз, особливо аутоімунного та радіаційного генезу, з часом переходить у маніфестний. Відносно надійними передвісниками такої трансформації можуть служити високі показники концентрації ТТГ (більше ніж 12 - 14 мОд/л) та високі титри антитиреоїдних антитіл. За цих умов частота розвитку маніфестного гіпотиреозу складає 5 - 10% щороку [19,20].

Особливої уваги заслуговують спроби деяких дослідників з'ясувати роль субклінічного гіпотиреозу в генезі тих чи інших захворювань. Встановлено, що латентна гіпофункція ЩЗ, у порівнянні з еутиреозом, частіше супроводжується порушенням ліпідного обміну, що проявляється гіперхолестеринемією, підвищенням рівня ліпопротеїдів низької щільності та зниженням ліпопротеїдів високої щільності. Засвідчує зв'язок зазначених змін ліпідного обміну з порушенням функціонального стану ЩЗ факт поліпшення і нормалізації показників ліпідного спектру крові під впливом замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ. Ріст концентрації ТТГ на 1 мОд/л пов'язаний з підвищенням рівня загального холестерину плазми на 0,09 ммоль/л у жінок і на 0,16 ммоль/л у чоловіків [21-23]. Автори рекомендують здійснювати обстеження осіб з порушеннями ліпідного спектру крові на предмет субклінічної тиреоїдної дисфункції.

При субклінічному гіпотиреозі спостерігаються і порушення обміну речовин у скелетних м'язах, про що свідчить позитивний взаємозв'язок між рівнями креатинкінази сироватки і ТТГ, а також креатинкінази і вільного T_4 у таких хворих [24].

Підвищення рівня ТТГ поєднується з подовженням часу ахіллового рефлексу, що пов'язують з порушенням скоротливості і розтяжності м'язових волокон. Автори рекомендують рефлексометрію як один з тестів діагностики та ефективності лікування субклінічного гіпотиреозу [25-27].

У літературі широко обговорюється можливий негативний вплив субклінічного гіпотиреозу на основні функції міокарда та перебіг дилатаційної кардіоміопатії. За даними Fruhwald F.M. та співавт. [28], морфологічні чи функціональні порушення ЩЗ встановлено у 59 з 61 хворого з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією.

Окремо слід згадати про йододефіцитний субклінічний гіпотиреоз, враховуючи масштаби нестачі йоду на планеті. При поверхневому огляді діти та підлітки з латентною гіпофункцією ЩЗ справляють враження здорових. І все ж популяційні дослідження засвідчили, що вони мають гірші показники фізичного та статевого розвитку, зміни з боку крові, відстають у навчанні [29-31].

Лікування субклінічного гіпотиреозу слід розпочинати, зважаючи на ступінь вираженості клінічних і біохімічних показників, а також наявність супутньої патології. Головними аргументами на користь медикаментозного впливу вважають компенсацію відносного гормонodefіциту, значну частоту розвитку маніфестного гіпотиреозу, поліпшення функції серцево-судинної системи, показників ліпідного обміну [32-34].

До аргументів проти терапії препаратами гормонів ЩЗ можна віднести відносно задовільний стан хворих, який не змінюється впродовж тривалого часу, підвищений ризик розвитку остеопорозу при передозуванні препаратів,

а також можливий негативний вплив на перебіг вже існуючої стенокардії чи порушень серцевого ритму [35].

У дитячому та підлітковому віці підстави до терапії субклінічного гіпотиреозу повинні бути вагомішими. Це зумовлено необхідністю забезпечити оптимальний стан метаболізму, враховуючи процеси росту та становлення дитячого організму. Якщо діагноз прихованого гіпотиреозу не викликає сумнівів, замісну терапію рекомендують починати якомога раніше, щоб запобігти порушенням у фізичному та психічному розвитку [36].

Більшість авторів рекомендує проведення замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ, незважаючи на відсутність клінічних проявів і при відносно задовільному стані хворих. Вважаємо, що при рівні ТТГ понад 10 мОд/л абсолютно прийнятна замісна терапія L-тироксинам. Початкова добова доза повинна бути якнайменшою (від 12,5 мкг до 0,4 мкг/кг маси тіла) з поступовим збільшенням через 4-6 тиж і досягненням відповідної замісної дози для кожного конкретного хворого через 3-4 міс. Слід підбирати мінімально необхідну дозу L-тироксину з метою нормалізації рівня ТТГ. Оптимальні дози L-тироксину дозволяють також зменшити вміст в крові ліпопротеїдів низької щільності, аполіпропротеїну Б, що важливо з метою профілактики розвитку атеросклерозу [37-40]. При рівні ТТГ в межах 5-10 мОд/л замісну терапію субклінічного гіпотиреозу слід призначати при наявності антитіл до ЩЗ і порушень ліпідного обміну.

Нами здійснювалося лікування двох груп хворих на субклінічний гіпотиреоз. Перша група хворих (n=32) одержувала L-тироксин у добовій дозі 50 мкг, другій групі хворих (n=28) було призначено комбіноване лікування: L-тироксин (добова доза 50 мкг) у поєднанні з мікрохвильовою резонансною терапією. Лікування здійснювалося за допомогою апарату для рефлексометрії - комбінованого "МИТ 1.2". Довжина хвилі електромагнітного випромінювання - 4,9 мм, потужність випромінювання - 3-5 мВт, тривалість сеансу - 15 хв, щоденно, впродовж 10 днів. Контрольне обстеження здійснювалося через 3-4 міс після початку лікування. При визначенні ТТГ спостерігалось вірогідне зниження показників в обидвох групах хворих (у першій групі - від $7,31 \pm 0,62$ до $4,98 \pm 0,43$ мОд/л; у другій групі - від $7,48 \pm 0,45$ до $5,13 \pm 0,4$ мОд/л), однак у хворих другої групи після проведення фізіотерапевтичного лікування доза L-тироксину була зменшена до 12,5-25 мкг/добу. Крім цього, у процесі лікування спостерігали вірогідне зниження рівня холестерину у хворих другої групи (від $6,39 \pm 0,17$ до $5,46 \pm 0,14$ ммоль/л), а також позитивну динаміку електрокардіографічних показників. Отже, клінічного ефекту у хворих другої групи досягнуто на тлі значно меншої дози замісної гормональної терапії.

Література

1. Макара Р.Д., Лукавський О.В. Субклінічні форми дисфункції щитовидної залози // *Acta medica Leopoliensia*. 1997, №3-4, 81-86.
2. Koutras D.A. Subclinical hypothyroidism // *Thyroid Intern*. 1999, N 3, 3-10.
3. Бошорко В.І., Орішко Я.А., Бошорко Ю.В. Інформативність клінічних даних за активного виявлення хворих на гіпотиреоз // *Ендокринологія*. 1998, 3, №1, 99-112.
4. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреондологии // *Пробл. эндокрипол.* 1999, № 1, 3-8.
5. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков // *Пробл. эндокрипол.* 1997, №3, 3-7.
6. Lindeman R.D., Schade D.S., LaRue A. et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999, 47, 703-709.
7. Kleiner J., Altshuler L., Hendrick V., Hershman J.M. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment // *J. Clin. Psychiatry*. 1999, 60, 249-255.
8. Hickie I., Bennett B., Mitchell P. et al. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 1996, 30, 246-252.

9. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women // *J. Reprod. Med.* 1999, 44, 455-457.
10. Zulewski H., Muller B., Exer P. et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 771-776.
11. Hsiao P.H., Chiu Y.N., Tsai W.Y. et al. Intellectual outcomes of patients with congenital hypothyroidism not detected by neonatal screening // *J. Formos. Med. Assoc.* 1999, 98, 512-515.
12. Madeddu G., Spanu A., Falchi A., Nuvoli S. Clinical and laboratory assessment of subclinical thyroid disease // *Rays.* 1999, 24, 229-242.
13. Lind P., Langsteger W., Molnar M. et al. Epidemiology of thyroid diseases in iodine insufficiency // *Thyroid.* 1998, 8, 1179-1183.
14. Szabolcs I., Podoba J., Feldkamp J. et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake // *Clin. Endocrinol.* 1997, 47, 87-92.
15. Laurberg P., Bulow Pedersen I., Pedersen K.M., Vestergaard H. Low incidence rate of overt hypothyroidism compared with hyperthyroidism in an area with moderately low iodine intake // *Thyroid.* 1999, 9, 33-38.
16. Baldini I.M., Vita A., Mauri M.C. et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism // *Clin. Endocrinol.* 1997, 7, 481-493.
17. Тронько Н.Д., Большова Е.В., Шаблій О.В. Медицинские аспекты йоддефицитных заболеваний детей и подростков // *Проблемы детской эндокринологии: Матер. III междуна. симпози. компании Ново Нордиск. К., 1998, 21-23.*
18. Кроха Н.В. Порівняльний аналіз фізичного розвитку дітей і функціонального стану щитовидної залози // *Актуальні питання ендокринології та імунології: Матер. наук.-практ. конф., присв. 50-річчю Чернівецького обл. ендокрин. дисп. Чернівці, 1998, 18-19.*
19. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы изучения проблемы физиологии и патологии щитовидной железы // *Терап. архив.* 1997, №10, 5-11.
20. Bindels A.J., Westendorp R.G., Frolich M. et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? // *Clin. Endocrinol.* 1999, 50, 217-220.
21. Raber W., Vukovich T., Vierhapper H. Serum uric acid concentration and thyroid-stimulating-hormone (TSH): results of screening for hyperuricaemia in 2359 consecutive patients with various degrees of thyroid dysfunction // *Wien. Klin. Wochenschr.* 1999, 111, 326-328.
22. Vantyghem M.C., Ghulam A., Hober C. et al. Urinary cortisol metabolites in the assessment of peripheral thyroid hormone action: overt and subclinical hypothyroidism // *J. Endocrinol. Invest.* 1998, 21, 219-225.
23. Verhelst J., Berwaerts J., Marescau B. et al. Serum creatine, creatinine, and other guanidin compounds in patients with thyroid dysfunction // *Metabolism.* 1997, 46, 1063-1067.
24. Beyer I.W., Karmali R., Demeester-Mirkin et al. Serum creatinine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism // *Thyroid.* 1998, 8, 1029-1031.
25. Biondi B., Fazio S., Palmieri E.A. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 2064-2067.
26. Goulis D.G., Tsimpiris N., Delaroudis S. et al. Stapedial reflex: a biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid.* 1998, 8, 583-587.
27. Monzani F., Caraccio N., Del Guerra P. et al. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T₄ replacement therapy // *Clin. Endocrinol.* 1999, 51, 237-242.
28. Fruhwald F.M., Ramschak-Schwarzer S., Pichler B. et al. Subclinical thyroid disorders in patients with dilated cardiomyopathy // *Cardiology.* 1997, 88, 156-159.
29. Huber G., Mitrache C., Meier C. et al. Long-term study of subclinical hypothyroidism: spontaneous course and predictors of manifest hypothyroidism // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1998, 128, 1902-1905.
30. Huda S.N., Grantham-McGregor S.M., Rahman K.M., Tomkins A. Biochemical hypothyroidism secondary to iodine deficiency is associated with poor school achievement and cognition in Bangladeshi children // *J. Nutr.* 1999, 129, 980-987.
31. Knudsen N., Jorgensen T., Rasmussen S. et al. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency // *Clin. Endocrinol.* 1999, 51, 361-367.
32. Зелинский Б.А., Зелинская Н.Б. Гипотиреоз. Винница: Континент-ПРИМ, 1998. 116 с.

33. Gonzales Vilchez F., Castillo L., Pi J., Ruiz E. Cardiac manifestations of primary hypothyroidism. Determinant factors and treatment response // *Rev. Esp. Cardiol.* 1998, **51**, 893-900.
34. Villabona C., Sahun M., Roca M. et al. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism // *Am. J. Med. Sci.* 1999, **318**, 277-280.
35. Pines A., Dotan I., Tabori U. et al. L-thyroxine prevents the bone-conserving effect of HRT in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism // *Gynecol. Endocrinol.* 1999, **13**, 196-201.
36. Benediktsson R., Toft A.D. Management of the unexpected result: compensated hypothyroidism // *Postgrad. Med. J.* 1998, **74**, 729-732.
37. Lerch M., Meier C., Staub J.J. Is there a need for treatment in subclinical hypo- and hyperthyroidism? // *Ther. Umsch.* 1999, **56**, 369-373.
38. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat // *Am. Fam. Physician.* 1998, **57**, 776-780.
39. Зефирова Г.С. Заболевания щитовидной железы. М.: Арт-Бизнес-Центр, 1999. 216 с.
40. Захаревич Л.Б. Субклинические гипотиреондные состояния и их оценка // Проблемы детской эндокринологии: Матер. III междунар. симпозиума компании Ново Нордиск. К., 1998, 30-31.

Субклинический гипотиреоз: эпидемиология, клинико-биохимические особенности и подходы к лечению (обзор литературы и собственные данные)

В.И.Паньків, І.І.Сидорчук, В.А.Маслянюк, В.М.Гаврилюк, А.О.Вацеба, Н.В.Кроха
Буковинская государственная медицинская академия, 58022 Черновцы, Украина

Обобщены результаты изучения субклинического гипотиреоза за последние 5 лет. Приводятся данные эпидемиологических и клинических исследований. Детально проанализированы причины и клиническое значение латентных дисфункций щитовидной железы. Особое внимание уделено подходам к лечению субклинического гипотиреоза.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, эпидемиология, диагностика, лечение.

Subclinical hypothyroidism: epidemiology, clinical and biochemical characteristics and treatment (a review and own results)

V.I.Pankiv, I.I.Sydorchuk, V.A.Maslianko, V.M.Havryliuk, A.O.Vatseba, N.V.Krokha
Bucovinian Medical Academy, 58022 Chernivtsi, Ukraine

The results of the study of subclinical hypothyroidism during last 5 years are summarized. The data of epidemiological and clinical investigations are presented. Causes and clinical impact of latent thyroid dysfunctions are given in details. Particular attention is paid to the treatment of subclinical hypothyroidism.

Key words: subclinical hypothyroidism, epidemiology, diagnosis, treatment.

ВПЛИВ НИЗЬКИХ ДОЗ РАДІАЦІЇ НА РОЗВИТОК ТА СТАНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК

Т.П.Безверха, Є.В.Лучицький, Н.П.Корнюшенко

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

В огляді узагальнені і проаналізовані клінічні спостереження з впливу іонізуючого випромінювання в малих дозах на функціональний стан репродуктивної системи дорослих жінок, дівчаток у період статевого дозрівання і раннього дитинства, а також при опроміненні *in utero* і до зачаття. Особливу увагу приділено дослідженням, що висвітлюють вплив чинників Чорнобильської катастрофи на ріст, розвиток і статеве дозрівання дівчаток, можливості відтворення здорових нащадків.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, малі дози, репродуктивна функція, жінки, дівчатка, нащадки опромінених батьків, Чорнобильська катастрофа.

Атомні бомбардування у Японії, випробування ядерної зброї, аварії на підприємствах ядерного паливно-енергетичного циклу та атомних електростанціях нестримно збільшують чисельність професіоналів і жителів прилеглих територій, які зазнають впливу техногенного іонізуючого випромінювання. Завдяки цьому проблема дії радіації на людину вийшла за межі оцінки наслідків впливу опромінення на окремі групи людей, а стала проблемою здоров'я великих контингентів населення. Поряд з тривалістю життя, фізичною і розумовою працездатністю та рівнем самопочуття, функція відтворення здорових нащадків відноситься до числа чотирьох суспільно значущих показників, на підставі яких можна оцінити величину здоров'я [1].

Репродуктивна система є високочутливою до дії іонізуючого випромінювання. Шкідливий вплив його на відтворювальну функцію чоловіків відомий давно і є предметом численних досліджень. У жінок ця функція за умов опромінення вивчена значно менше. Особливо мало відомостей є про зв'язок стану репродуктивної системи дорослої жінки з радіаційним впливом на організм у дитячому і підлітковому віці. Зважаючи на наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції, яка спричинила радіоактивне забруднення величезних територій нашої країни та опромінення кількох мільйонів людей серед населення і сотень тисяч ліквідаторів, актуальність проблеми репродуктивного здоров'я не потребує доказів. Тому в даній роботі ми поставили за мету зібрати і систематизувати ті результати, які стосуються впливу іонізуючого випромінювання на розвиток і становлення відтворювальної функції у жінок.

Статеві клітини яєчників (овоцити) мають високу радіочутливість, пошкодження їх іонізуючим випромінюванням знижує плодовитість і може спричинити стійке безпліддя. Одноразове опромінення обох яєчників дозою 1-2 Гр викликає тимчасове безпліддя на 1-3 роки, а одноразове опромінення дозою 4 Гр призводить до стійкого безпліддя [2]. Результати радіаційного впливу суттєво залежать від віку. Із збільшенням тривалості репродуктивного віку жінки поріг уражаючої дії радіації знижується. Так, у молодих жінок доза 4 Гр спричинює 30% випадків стерильності, а для жінок у віці понад 40 років – 100% [3]. Ця різниця в радіочутливості обумовлена тим, що утворення нових овоцитів звичайно припиняється у дитячому віці і в яєчниках дорослої жінки знаходиться їх фіксована кількість. З початком менструації овоцити,

що виходять з фолікула яєчника при овуляції, не замінюються новими. Незворотне зменшення кількості овоцитів при радіаційному ураженні яєчників обумовлює зниження циклічної продукції в організмі естрогенів і прогестерону. При розтягнутому у часі і фракціонованому опроміненні яєчники спроможні витримувати значно вищі дози опромінення.

З вказаними великими дозами іонізуючого випромінювання людина стикається при променевій терапії або в поодиноких випадках радіаційних аварій. В переважній же більшості жінки піддаються впливу значно менших доз радіації, пов'язаних з професійною діяльністю або контактом з радіонуклідами навколишнього середовища.

Вважається, що після аварії на ЧАЕС на забруднених радіонуклідами територіях населення проживає за умов низьких потужностей доз загального опромінення. У районах з найбільшими радіоактивними опадами у перші місяць-півтора після аварії отримані високі дози лише на щитовидну залозу, особливо серед дітей, що, очевидно, стало причиною різкого збільшення захворюваності раком щитовидної залози серед дітей і підлітків (на момент аварії). Евакуйовані у період гострої фази аварії отримали разові дози, які у більшості випадків знаходяться у межах малих доз. Ліквідатори аварії також піддавалися опроміненню переважно в малих дозах на все тіло і тільки невелика частина з них одержала високі місцеві дози.

Останнім часом серед науковців немає єдності у визначенні малої дози опромінення. На думку одних [4], поняття "низький рівень опромінення" включає в себе разову еквівалентну дозу 0,1 Зв і менше при будь-якій потужності дози, або потужність еквівалентної дози 0,1 Зв/рік і нижче протягом будь-якого інтервалу часу. При цьому накопичена еквівалентна доза за життя не повинна перевищити 1 Зв. Великими вважаються еквівалентні дози з 1 Зв і більше, а проміжними – більше 0,1 Зв і менше 1 Зв. На думку інших [5], малі дози опромінення знаходяться у межах 0,02-0,60 Гр. При ефективній дозі 2-8 сГр існує вірогідність, що особа чи група осіб можуть мати відхилення у фізіологічних показниках, які не зв'язані з порушенням здоров'я. При ефективній дозі 8-30 сГр існує вірогідність захворіти одною хворобою або кількома внаслідок порушення здоров'я, у тому числі внаслідок дії радіаційного чинника, який виступає додатковою умовою розвитку загальносоматичних захворювань. Механізми адаптації організму напружені. При ефективній дозі 30-60 сГр існує вірогідність, що у особи чи групи осіб уже почалась хвороба або наступив період передхвороби в результаті дії радіаційного чинника і порушення здоров'я. Радіаційний чинник виступає одною з причин загальносоматичних захворювань. Механізми адаптації організму перенапружені. Автори вважають, що небезпека тривалої втрати працездатності відсутня при дозі нижче 30 сГр одноразового опромінення або 1 Гр при хронічному опроміненні протягом року.

1. Опромінення вагітних жінок. Вагітність

Можливість порушення статевої функції у жінок внаслідок професійного опромінення спочатку була помічена у робітниць, що були зайняті у виробництві радіо і циферблатів, що містили радій. Подальші спостереження підтвердили негативний вплив роботи із світлосполуками, що містять радій, на менструальну функцію [6]. При порівнянні 100 жінок основної групи, які зазнавали комбінованої дії зовнішнього гамма-опромінення (10-500 бер) і стабільних хімічних речовин, що входили до фарби, і 200 жінок контрольної групи – медичних працівників, що не піддавалися професійному опроміненню, встановлено порушення менструальної функції у 23% жінок із основної групи і у 9% - із контрольної. Розлади менструації проявлялися гіпер- і поліменореею, олігоменореею, а також зміною ритму кровотеч. Виявлено зв'язок вка-

заних змін із стажем роботи і загальною дозою опромінення. У жінок основної групи спостерігався більш ранній початок клімаксу.

Професійне опромінення жінок, що працювали у рентгенівських відділеннях і кабінетах (лікарі-рентгенологи, рентгенолаборанти, санітарки та ін.), також призводило до фазових порушень оваріально-менструальної функції, які виникали через 3-5 років роботи з джерелами іонізуючого випромінювання [7]. Встановлений зв'язок частоти, ступеня і спрямованості цих змін із стажем роботи. Показано, що зміни функціональної діяльності яєчників найбільш виражені у період передбачуваної овуляції і у фазі жовтого тіла, тобто у періоди найбільшої функціональної активності органа. У жінок, що працювали з випромінюванням, екскреція естрогенів з сечею вдвічі перевищувала контрольний рівень.

У 498 жінок, робота яких пов'язана з рентгенівським і гамма-опроміненням, ресстрували менструальну і дітородну функції, лібідо, захворюваність статевих органів, клімакс, менопаузу, андрогенну функцію надниркових залоз [8]. Встановлено, що у жінок з променевим навантаженням до 30 бер перебіг функції не відрізнялися від контролю. При загальних дозах 30-70 бер виявлені порушення менструального циклу і гіперестрогенізм, при дозах більших 70 бер – порушення менструальної функції і лібідо, падіння народжуваності. Зменшення дози опромінення сприяло нормалізації змінених функцій.

Обстеження жінок, які зазнавали радіаційного впливу у процесі професійної діяльності в загальних дозах 0,05-0,13зв, виявило субклінічні симптоми функціональних, цитогенетичних і гормональних змін. У два рази частіше, ніж у контролі, був порушений менструальний цикл і відмічено зниження рівня прогестерону та естрадіолу у плазмі крові і підвищення вмісту лютропіну та фолітропіну. В лімфоцитах периферичної крові знайдено 2-3-кратне збільшення частоти аберацій хромосом [9].

Рентгенологічне дослідження ділянки живота і геніталій у жінок у першій половині менструального циклу спричинює його скорочення [10]. Відмічено також порушення гормональної насиченості організму, обумовлене пригнічуючим впливом іонізуючого випромінювання на ріст, розвиток і дозрівання фолікула, що деколи призводить до ановуляторного циклу. Рентгенологічні обстеження жінок у другій половині менструального циклу викликають менші зрушення. При цьому тривалість наступних циклів не змінюється, однак може спостерігатися естрогенна недостатність.

Численні публікації присвячені вивченню впливу чинників Чорнобильської аварії на репродуктивне здоров'я жінок, які брали участь у ліквідації наслідків аварії або проживали і евакуйовані із забруднених радіонуклідами територій Білорусі, України і Росії.

Встановлено, що у жінок дітородного віку у 2-3 рази збільшилась гінекологічна захворюваність [11, 12]. Найчастішою патологією стали запальні захворювання геніталій і пухлини молочної залози та внутрішніх статевих органів (рак яєчників, рак тіла матки, рак шийки матки). Підвищення рівня хромосомних аберацій і променевих маркерів у хворих на рак яєчників і рак тіла матки є незаперечним доказом певної ролі радіаційного опромінення в розвитку цих новоутворень. Значно зросла частота порушень менструальної функції (альгодисменорея, поліменорея, оліго- та аменорея), збільшилась кількість випадків неплідності. Оцінка стану гіпофізарно-гонадної системи у жінок з неплідністю за гормональними показниками засвідчила наявність дисфункції і, можливо, дезадаптації центральної та периферичної ланки регуляції цієї системи [16].

У структурі захворюваності жінок-ліквідаторів гінекологічна патологія займає провідне місце [17]. Виялене значне число ліквідаторів (18,7%) з центральним (гіпоталамічним) рівнем ураження ендокринної системи (гіперпро-

лактинемічна недостатність яєчників). Встановлено дисбаланс в імунологічній рівновазі організму – співіснування процесів активації клітинної ланки імунітету і пригнічення гуморальної ланки. У жінок, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях, розвивається вторинний імунодефіцит з порушенням як клітинного, так і гуморального імунітету; нормалізація цього стану відбувається дуже повільно.

На тлі зростання частоти соматичних захворювань (анемії, вегето-судинна дистонія, інфекції уrogenітальної сфери) у забруднених радіонуклідами районах збільшилася частота ускладнень перебігу і кінця вагітності та стану новонародженого. Найчастішою патологією були спонтанні викидні, загроза переривання вагітності, пізні токсикози, передчасні пологи, ускладнення розродження (невчасне відходження вод, кровотечі із-за відшарування і передлежання плаценти), гнійно-септичні захворювання породіллі [15, 18-25]. Виявлена висока частота недостатності фетоплацентарного комплексу, що проявляється порушенням трофіки плода і новонародженого. Збільшення частоти плацентарної недостатності може бути обумовлене накопиченням у плаценті радіонуклідів. При морфологічному дослідженні плаценти у жінок з плацентарною недостатністю виявлені інволютивно-дистрофічні і циркуляторні порушення. Встановлено зв'язок між накопиченням радіонуклідів у системі мати-плацента-плід і виникненням порушень фізичного розвитку плода (гіпотрофія, гіпоксія). У новонароджених відмічені порушення імунологічної толерантності [15, 22, 23, 26-28].

Порівняльна кількісна характеристика показників перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, гінекологічної захворюваності у 75 жінок 22-24 років, які піддавалися дії малих доз іонізуючого випромінювання з пубертатного віку, засвідчила зростання у них порівняно з контролем в 1,9 рази дисфункціональних маткових кровотеч, альгодисменореї, гіпоменструального синдрому; в 2,2 рази частіше перебіг вагітності ускладнювався анемією, пієлонефритом, фетоплацентарною недостатністю. Аналіз екстрагенітальної захворюваності засвідчив збільшення на 20% ендокринної патології, із якої ендемічний зоб I-II ступеня діагностувався у 98% жінок [29].

Отже, опромінення дорослих жінок малими дозами іонізуючого випромінювання спричинює помітне порушення стану їх репродуктивної функції. Це проявляється частішими розладами менструального циклу (ольгодисменорея, поліменорея, олігоменорея), збільшенням частоти неплідності і випадків фіброміоми матки, більш раннім початком клімаксу. При менших дозах спостерігається гіперестрогенізм, при більших – зниження вмісту естрадіолу і прогестерону та підвищення рівня лютропіну і фолітропіну у плазмі крові. У потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС на тлі зростання частоти соматичних захворювань і зниження імунологічного захисту значно зросла частота порушень менструальної функції, у 2-3 рази збільшилася гінекологічна захворюваність запальними процесами геніталій, раком яєчників і тіла та шийки матки, пухлинами молочної залози. Частою патологією стали спонтанні викидні, загроза переривання вагітності, передчасні пологи, ускладнення розродження. В 2 рази частіше перебіг вагітності ускладнювався анемією, пізнім токсикозом, пієлонефритом, фетоплацентарною недостатністю.

2. Нащадки опромінених батьків

Велику увагу приділяли дослідники вивченню наслідків впливу опромінення вагітних жінок на розвиток і здоров'я народжених ними дітей. Встановлено, що навіть найменша доза опромінення може спричинити пошкодження зародка. Вираженість променевих уражень залежить від дози і періоду внутрішньоутробного розвитку. Опромінення до імплантації призводить до загибелі зародка, в період органогенезу – до різноманітних вад, потворності,

а опромінення плода – до сповільнення росту і променевої хвороби, яка спричинює смерть після народження. При інкорпорації радіонуклідів ефекти опромінення не такі специфічні, оскільки опромінення поширюється на всі стадії – від зародка до зрілого плода. Як і після зовнішнього опромінення, після попадання в організм радіонуклідів у нащадків можуть розвинути різні форми віддалених радіоємбріологічних ефектів – непухлинні, пухлинні і генетичні форми.

До непухлинних форм віддалених наслідків відносяться порушення у розвитку окремих органів і систем, а також загальні зміни, що обумовлюють скорочення тривалості життя.

До генетичних наслідків – на відміну від соматичних – відносять ті, які виникають у потомства опромінених батьків. Умовно їх розділяють на три типи [30]. 1. Серйозні порушення розвитку нащадків (ембріональна загибель, вроджені вади, зниження фертильності). 2. Фізіологічна неповноцінність нащадків (зниження стійкості до несприятливих впливів, функціональні зрушення, дестабілізація генетичного апарату та ін.). 3. Збільшення у нащадків опромінених батьків ризику канцерогенезу, як спонтанного, так і під дією промоторів.

Основними джерелами відомостей про вплив опромінення батьків на здоров'я нащадків були багатолітні спостереження за жертвами атомного бомбардування в Японії і, меншою мірою, пацієнтами, що піддавалися променевої терапії і діагностичним рентгенологічним дослідженням.

Найбільш вираженим непухлинним радіаційним ефектом внутрішньоутробного опромінення у жертв бомбардування стала індукція тяжкої розумової відсталості. Виявилось, що самий високий ризик ураження головного мозку пов'язаний з опроміненням на 8-15 тиж вагітності, тобто в той час, коли відбувається найінтенсивніша проліферація нейронів і більшість з них мігрує в кору головного мозку із зон проліферації. В цей час небезпека розвитку розумової відсталості внаслідок опромінення у 5 разів вища, ніж при опроміненні в наступні строки внутрішньоутробного розвитку. Розумова відсталість зустрічається також при опроміненні в інтервалі 16-25 тиж вагітності. Допускається наявність порогу в обох радіочутливих інтервалах, в першому з них величина порогу складає 0,12-0,60 Гр, в другому – 0,21->0,64 Гр [31, 32]. Крім того, у опромінених знижувався коефіцієнт розумового розвитку, погіршувалися показники успішності в школі, появлялися напади (конвульсії), частіше відмічалася мікроцефалія (при дозах від 0,5 до 1,49 Гр 46% народжених дітей мали мікроцефалію).

Вивчення індукції раку у 31150 дітей до 20-літнього віку, які народилися у 1946-1982 рр. від батьків, що пережили атомне бомбардування і отримали загальну дозу опромінення > 0,01 Зв при середній гонадній дозі 0,43 Зв, не виявило відмінностей у порівнянні з контрольною групою [33]. Визначення ризику виникнення злоякісних пухлин протягом 40 років серед опромінених внутрішньоутробно під час бомбардування засвідчило, що чутливість до індукованих радіацією злоякісних пухлин у пренатально опромінених вища, ніж у опромінених постнатально [34].

Не відмічено збільшення частоти стерильності у людей, опромінених внутрішньоутробно під час бомбардування [35].

На когорті 83316 близнюків, матері яких у 1936-1967 рр. піддавалися рентгенологічному обстеженню під час вагітності, у Швеції вивчали ризик онкологічних захворювань у пренатально опромінених дітей. У 56% випадків у матерів проводили рентгенологічне обстеження ділянки живота в останньому триместрі вагітності. Відносний показник ризику виникнення раку у дитячому віці при опроміненні матері становив 1,2; при опроміненні ділянки живота – 1,4; для лейкозів – 1,7; для пухлин щитовидної залози – 1,5 [36].

Аналогічні дослідження відносного ризику раку у дітей після внутрішньо-утробного опромінення проведені у Великобританії за принципом випадок-контроль. Досліджено 23767 дітей, що померли від злоякісних пухлин у віці до 16 років за період 1953-1981 рр. Відносний ризик залежав від року народження: від 4,22 для 1939 р. народження до 1,31 для кінця 60-х років з деяким зростанням для наступних років. Зменшення відносного ризику автори пов'язують з поліпшенням техніки рентгенологічних досліджень і зменшенням середньої дози на обстеження з 9 мГр до 3 мГр [37].

Аналіз рентгенологічних досліджень в анамнезах у 145 мам, у чиїх дітей розвинулися новотвори, привів авторів до висновку про підвищений ризик злоякісних новотворів у дітей жінок, опромінених рентгенівськими променями до і під час вагітності. При цьому дещо вищий показник відносного ризику був отриманий для опромінення до зачаття. Не було виявлено вірогідного зв'язку між рентгенівським опроміненням і доброякісними пухлинами [38].

У жінок, опромінених *in utero* при рентгенівському обстеженні їх матерів (дозою 0,01-0,05 Гр), не виявлено відхилень в рості і розвитку, не було відмінностей у захворюваності і смертності до 25-літнього віку. В той же час у них спостерігалася підвищена частота раннього початку менструацій (прискорене дозрівання) і ранніх пологів у віці 15 років і раніше, збільшення числа живих дітей, кількості мертвонароджених і операцій для стерилізації у середині другого десятиліття [39]. Ці дані співпадають з результатами досліджень на тваринах, де пренатальне опромінення, убиваючи багато овоцитів, прискорювало розвиток тих яйцеклітин, що залишилися. У подальшому ці тварини ставали стерильними.

Численні локальні рентгенівські опромінення дівчаток у ранньому дитинстві з приводу вродженого вивиха стегна (величини гонадних доз становили 0,26-0,5 сГр) спричинили тим більше обмеження фізичного розвитку народжених ними згодом дітей, чим більшу дозу отримали їх матері в дитинстві [40, 41].

Дані епідеміологічних досліджень впливу низьких доз радіації (<0,1 Гр) до зачаття були проаналізовані з метою виявити наявність кореляції між опроміненням і розвитком у дітей, що народилися після опромінення, злоякісних пухлин, синдрому Дауна і порушень репродуктивної функції. Встановлено, що існує вірогідна залежність між опроміненням матерів до зачаття і розвитком у їх дітей, що народилися згодом, синдрому Дауна. Доза опромінення, що вдвічі збільшує частоту синдрому Дауна, дорівнює 20 мГр. Не виявлено доказів впливу опромінення батьків до зачаття на частоту розвитку у їх дітей злоякісних пухлин або порушень репродуктивної функції [42].

Низка робіт присвячена вивченню наслідків дії радіації на потомство при опроміненні *in utero* і в ранньому дитинстві під час Чорнобильської катастрофи.

У нащадків жінок, які є дружинами ліквідаторів аварії на ЧАЕС, і жінок, евакуйованих із Чорнобильської зони, домінує жіноча стать, що вказує на інтенсивний внутрішньоматковий відбір. Звичайно біля 51% новонароджених є хлопчиками, а у названих групах кількість хлопчиків дорівнювала 48% і 45%. В обох групах жінок показник перинатальної смертності перевищував контрольні цифри. Порівняльне патоморфологічне дослідження перинатально загиблих дітей цих жінок виявило прискорений розвиток епіфіза мозку, слабку напруженість функціонування аденогіпофіза і більш виражену закладку проміжної долі гіпофіза; у статевих залозах – деяке зниження об'єму закладки гермінативного епітелія [43].

Протягом 11 років після аварійного періоду проводилося спостереження за станом здоров'я 1104 дітей, опромінених внутрішньоутробно, з дозовими навантаженнями на все тіло від 0,01 Зв до 0,38 Зв. Встановлено, що уже на

першому році життя і в наступні роки у опромінених дітей відмічалася значно більша захворюваність із зміною низки біологічних параметрів організму (знижений рівень гемоглобіну, більша частота лейкопенії, зміни ультраструктури і поверхневої архітектури клітин крові, пригнічення Т-клітинної ланки імунітету). Найвиразніші ефекти спостерігалися при опроміненні в ранні строки гестації. Груповий ризик погіршення здоров'я у цих дітей складав 1,63-2,94 проти 0,85-1,13 в контролі. Кількість практично здорових дітей скоротилася з 35,7% у 1987 р. до 5% у 1996 р. [44, 45].

Такі ж тривалі спостереження за 232 дітьми, які народилися у сім'ях ліквідаторів, показали, що у кожного четвертого із обстежених знижений мускульний тонус і сила мускулів, у кожного третього виявлені функціональні зміни у серцево-судинній системі, вегето-судинна дистонія. У 20% випадків реєструвалися анемія, тенденція до лейкопенії, гіпопротеїнемія тощо. Захворюваність гострими вірусними інфекціями була в 1,5 раз вищою, ніж у контролі. У більшості дітей відмічалися виражені невротичні реакції [46].

Оцінка психомоторного розвитку 263 дітей 6,5-7,5 років, які були опромінені внутрішньоутробно і після народження проживали на радіаційно забрудненій території, показала, що середній рівень їх психічного і рухового розвитку не відрізнявся від дітей, що народилися до аварії. Проте порівняльний аналіз групи дітей у залежності від строку вагітності на час аварії на ЧАЕС виявив тенденцію до зниження психомоторного розвитку тих із них, котрі на момент аварії були на 8-25 тиж внутрішньоутробного розвитку [47].

У опромінених внутрішньоутробно дітей частіше зустрічаються розлади психіки і поведінки (41% проти 21% у контролі), серед яких переважають специфічні порушення мови і шкільних навиків (10% проти 3,3%), емоційні розлади (18,1% проти 7,4%) [48].

У дітей 7-8 років, опромінених внутрішньоутробно і на першому році життя, визначали інтелектуальний розвиток за допомогою шкали Векслера для дітей. В опромінених внутрішньоутробно відмічена лише тенденція до зниження невербального коефіцієнта інтелектуальності у порівнянні з контролем, в той час як в опромінених на першому році життя цей коефіцієнт був вірогідно нижчим ($P < 0,01$). В останній групі коефіцієнт інтелектуальності був також вірогідно нижчим у порівнянні з пренатально опроміненими ($P < 0,05$) [49].

Виключно важлива інформація про віддалені наслідки дії радіації на потомство наведена у двох недавніх публікаціях із Росії. В одній роботі обстежувалися діти, у яких не менше 2-х батьків і/або прабатьків проживали в найбільш забрудненій зоні "Східно-Уральського радіоактивного сліду" (СУРС) у перші 5 років після його утворення. Другий напрямок досліджень полягав у вивченні фізичного розвитку дітей, у яких в зоні СУРСа проживали мама і/або її батьки [50].

СУРС сформувався у 1957 р. в результаті вибуху сховища в районі м. Киштим на Уралі і викиду радіонуклідів в атмосферу з подальшим випаданням їх. В перші дні і тижні після аварії доза опромінення була обумовлена гамма-випромінюванням пропливаючої хмари і опадами. Люди в окремих групах одержали при цьому дозу дуже близьку до 1 Гр [51].

У цій роботі для кожної дитини із медичної документації отримані результати антропометричних вимірювань з моменту народження до 5-7-літнього віку. Індивідуальні дані співставлялися з регіональними стандартами фізичного розвитку. За попередніми даними, проведений аналіз дає підстави стверджувати, що у потомства населення зони СУРСа визначаються деякі особливості в динаміці росту і розвитку протягом дошкільного періоду у вигляді сповільнення пластичних процесів. Характер і вираженість відмінностей залежать від статі дитини і, очевидно, статі предків, що проживали у зоні СУРСа.

У другій роботі оцінюється стан репродуктивної системи у двох поколінь жінок, які проживають у районах поблизу Семіпалатинського полігона [52]. У жінок 1-го покоління, у яких внутрішньоутробний розвиток, дитинство і період статевого дозрівання співпали з інтенсивним використанням полігона для випробувань атомної зброї, у дитинстві віці значно частіше, ніж у групі порівняння з "чистих" районів, виявляються гормональнозалежні гінекологічні захворювання, що формуються на тлі порушень в системі гіпофіз-яєчники-щитовидна залоза. У жінок дитинстві віку 2-го покоління, батьки яких зазнали опромінення *in utero*, в дитинстві або у підлітковому віці, виявляються переважно гострі запальні захворювання геніталій, в генезі яких провідну роль відіграють такі чинники, як зниження факторів неспецифічного захисту і зміна мікрофлори цервікального каналу.

У дівчат 2-го покоління у період статевого дозрівання відмічається більш ранній, виразний і подовжений "стрибок" росту, більш інтенсивна поява вторинних статевих ознак при сповільненому формуванні кісткового таза за жіночим типом і частіших розладах менструальної функції.

Наведені вище дані засвідчують багаторазово більшу чутливість до радіації ембріона і плода людини, дітей раннього віку порівняно з дорослими. Це стосується також народжених від раніше опромінених батьків. Головними наслідками опромінення малими дозами в ці періоди розвитку є ознаки фізіологічної неповноцінності нащадків (зниження адаптаційних можливостей організму – збільшення захворюваності, сповільнення пластичних процесів – порушення фізичного розвитку), порушення у розвитку окремих органів і систем (зміни низки біологічних параметрів організму – клітин крові, сили мускулів, показників імунітету тощо), розлади психіки і поведінки, зниження інтелектуального розвитку. У період становлення репродуктивної функції у цих дітей спостерігається прискорене дозрівання з більш ранньою появою вторинних статевих ознак і більш частими розладами менструацій. Передбачається, що чутливість до індукованих радіацією пухлин у пренатально опромінених більша, ніж в опромінених постнатально.

3. Опромінення у дитячому і підлітковому віці

Наслідки впливу радіації на період статевого дозрівання людини є найменш дослідженими, тому спостереження за становленням репродуктивної функції у дітей і підлітків, що зазнали опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи, є надзвичайно цінними.

Спостереження протягом 4 років за дівчатками 6-18 років, евакуйованими із м. Прип'яті і м. Чорнобиля після аварії на ЧАЕС, показали, що перебіг пре- і пубертатного періодів, строки і темпи статевого дозрівання і рівень естрадіолу в крові у цій групі не відрізняються від норми. Аналіз гінекологічної захворюваності виявив, що у перші 3 роки після аварії 54,7% дівчаток 6-11 років хворіли неспецифічним бактеріальним вульвовагінітом, що у 2 рази перевищує частоту цього захворювання у популяції. Захворювання характеризувалося стійкими рецидивами. На 3-й рік після аварії у дівчаток пубертатного віку відмічений різкий підйом частоти порушень менструальної функції, що в 6 разів перевищує частоту таких розладів у популяції [53]. Клінічне обстеження 86 дівчаток 8-18 років через 6 років після евакуації їх із м. Прип'яті встановило у 60% менструюючих дівчат порушення цієї функції у вигляді альгодисменореї або опсоменореї, у 15% – виявлені ознаки гіперандрогенії [54]. У дівчаток 8-15 років з вегетативними дисфункціями, евакуйованих із м. Прип'яті, у пре- і пубертатному віці спостерігався дисбаланс у системі гонадотропних гормонів, естрадіола, пролактину і кортикотропіна, рівень яких був помітно знижений у порівнянні з дітьми м. Києва [55].

Комплексне скринінгове обстеження 1017 дівчаток 8-18 років, що зазнали радіаційного впливу, встановило, що у групі дітей 8-10 років зріст перевищує фізіологічну норму у 28%, у віковій групі 11-14 років – у 23,7% і у групі 15 років і старших – у 14%. У 11% дівчаток виявлена затримка статевого дозрівання, що проявлялося недорозвитком вторинних статевих ознак, гіпоплазією матки і запізненим менархе. При цьому у 14% дівчат спостерігалися різні розлади менструальної функції. Ці ознаки деякої неповноцінності становлення репродуктивної системи у опромінених дітей проявлялися на тлі високої частоти соматичної захворюваності [56].

Скринінг соматостатевого розвитку протягом 6 років у 940 дітей, що зазнали дії чинників аварії на ЧАЕС, виявив порушення процесів росту серед евакуйованих – у 6,9%, серед дітей, що живуть на забруднених радіонуклідами територіях, – у 8%, серед опромінених пренатально – у 2,26%. Патологія пубертату відмічена у 4,6% евакуйованих і у 6,4% осіб, що живуть на забрудненій території. Ультразвукові дослідження внутрішніх геніталій у 102 дівчат 7-16 років виявили зменшення величини яєчників та лінійних параметрів матки у 10,3%, структурні зміни в яєчниках за рахунок фіброзу – у 7% та кист – у 5,6%. Згадані зміни частіше спостерігалися серед дівчат другого періоду пубертату і були більш виражені у тих, хто живе на забруднених територіях. При дослідженні резервів соматотропної і гонадотропної функції гіпофіза відхилень від норми не знайдено [57].

Аналіз стану здоров'я сільських дівчат-підлітків, що живуть на забруднених радіонуклідами територіях, засвідчив переважання у структурі захворювань патології ендокринної системи, розладів обміну речовин та імунітету, психічних порушень, хвороб системи кровообігу, органів дихання, травлення. Аналіз стану репродуктивної системи за строком початку першої менструації не виявив відмінностей у групах дітей, період статевого дозрівання яких співпав з доаварійним (1981-1985 рр.) чи післяаварійним (1986-1993 рр.) періодами. В той же час після аварії на ЧАЕС спостерігалася тенденція до зростання частоти порушень менструальної функції у підлітків [58].

Із 52 дівчаток 12-14 років, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях, у 23 спостерігався прискорений фізичний розвиток з диспропорціями у будові тіла (високий зріст при зменшенні довжини рук і ніг), а у 11 – сповільнений фізичний розвиток. В останній групі відмічено раннє статеве дозрівання за часом появи менархе і ступенем розвитку молочних залоз. Однак у цих дівчаток виявлений низький ступінь оволодіння пахвової ямки і лобка незалежно від наявності менструації. У дівчаток, що мали менструації, рівень тестостерону і прогестерону у крові був вірогідно вищим, ніж у контролі, за нормального вмісту естрадіолу. У дівчаток з нестійкими менструаціями або їх відсутністю рівень тестостерону у крові був вірогідно вищим, а прогестерону і естрадіолу – не відрізнявся від контролю. Діти основної групи мали в 2 рази вищий рівень кортизолу у крові, ніж у контролі [59].

Оцінка соматостатевого розвитку 68 дівчат 14-18 років, що проживають на територіях з рівнем радіації 15-40 Кі/км² по ¹³⁷Cs, виявила відставання у статевому розвитку, що визначався за ступенем зрілості молочних залоз, у 31%, за оволодінням лобка – у 29,8%, за оволодінням пахвової ямки – у 37,2% проти 14,6%, 12,5% і 8,5%, відповідно, у дівчат із м. Мінська. Порушення менструального циклу (нерегулярні місячні, альгоменорея, вторинна аменорея) серед дівчат основної групи зустрічалися у 81%, в контролі – у 76,7%. За даними ехографії у дівчат основної групи виявлено зменшення розмірів матки і яєчників відповідно у 36,8% і 33,7% проти 36,2% і 27,8% в контрольній групі [60].

Дослідження фізичного і статевого розвитку стану репродуктивної системи у 980 практично здорових дівчаток нейтрального, препубертатного і юнацького віку, що проживають у радіаційно забруднених районах Російської Фе-

дерації, виявило гіпоменструальний синдром у 46%, аменорею – у 12%, альгодисменорею – у 4%; частішими були також нерегулярні менструації і менорагії. Частота порушень найвищою була у перші роки становлення репродуктивної системи і через 2 роки після аварії на ЧАЕС [61]. Обстеження 2634 дівчаток 3-17 років із Орловської області (I-II ступінь забруднення) встановило суттєві зміни гінекологічної захворюваності: у 3-6-літніх дівчаток вона становила 12,6%, у 15-17-літніх – 20,1% у порівнянні з 4,1% і 10,4% у відповідних вікових групах дітей із м.Москви [62]. Комплексне обстеження 360 дівчат у віці 16-19 років із Брянської області, що живуть на забруднених територіях упродовж 9 років, виявило гінекологічну захворюваність у 69,9%, тоді як у відповідній групі обстежених із Московської області (контроль) – у 46,7%. В структурі захворюваності нейроендокринні синдроми склали у Брянській області 71%, в Московській – 44%. Ультразвукове дослідження виявило кистозно-дегенеративні зміни в яєчниках у 68% обстежених із забруднених регіонів і у 32,2% – із контрольного, гіпоплазію матки – відповідно у 29,9% і 15,8% випадків [63].

Вищевикладені результати переконливо засвідчують, що у дітей і підлітків, які зазнали впливу чинників Чорнобильської аварії, у 2-3 рази частіше реєструються відхилення від нормального стану фізичного і статевого розвитку. Ці відхилення полягають у збільшенні частки дітей з дисгармонічним фізичним розвитком, з прискореним чи сповільненим статевим дозріванням, з наявністю розладів менструального циклу і гінекологічних захворювань.

4. Населення місцевостей з підвищеним природним радіаційним тлом

У місцевостях на Земній кулі з підвищеним природним радіаційним тлом були проведені епідеміологічні дослідження з метою виявлення впливу радіації на здоров'я та репродукцію населення. У бразильському штаті Есперито-Санто здійснено ретроспективне генетико-епідеміологічне дослідження результатів 538 вагітностей у 800 подружніх пар [64]. Порівнювали населені пункти з високим природним тлом (2,4-12 мГр/рік) і з нормальним тлом. Мультирегресійний аналіз таких показників, як співвідношення статей при народженні, число пологів, частота вроджених аномалій, мертвонародженість, дитяча смертність, плодовитість і фертильність батьків – не виявив статистично вірогідної різниці. В той же час знайдено підвищену частоту хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові у жителів поселення з підвищеним тлом у порівнянні з контролем.

В штаті Керала, Індія, серед населення 70000 людей, які отримують в середньому дозу 3,8 мГр/рік, також відмічали підвищену частоту хромосомних аберацій у лімфоцитах, тоді як демографічні дані не встановили статистично значущих відмінностей у рівні фертильності, співвідношенні статей при народженні, смертності дітей, особливостях перебігу вагітності, а також частоті вроджених аномалій між групами, що проживали в районах з різним рівнем радіації [65].

Дослідження у південному Китаї тривали 16 років і включали 74000 людей із району Яньцзянь, де радіаційне тло становило 5,5 мЗв/рік, і 77000 людей із сусідніх контрольних районів з тлом 2,1 мЗв/рік [66]. Не знайдено різниці у стандартизованій смертності від раку всіх локалізацій у порівнюваних районах.

Підсумки

У вищенаведених матеріалах показаний вплив іонізуючого випромінювання на жіночий організм у різні періоди його розвитку, становлення і функціонування, підтверджена значно вища чутливість до радіації репродуктивної системи дітей порівняно з дорослими, тяжкі наслідки для потомства опромі-

нення матері під час вагітності і до зачаття. Звертає увагу схожість основних віддалених проявів опромінення жінок і дівчаток пубертатного віку, хоч є і особливості у патології системи відтворення у жінок 1-го і 2-го покоління, що проживають на потерпілих від радіації територіях.

Вплив радіаційного чинника Чорнобильської катастрофи на репродуктивну систему дорослих жінок і дітей широко досліджується, але оцінка отриманих результатів у багатьох випадках утруднена із-за відсутності верифікованих даних про дози опромінення. В цьому плані великий інтерес викликає робота, в якій детально розглянуті нестохастичні (детерміновані) ефекти короткочасного і тривалого хронічного опромінення людини в малих дозах (до 0,6 Гр), а також зроблена спроба встановити зв'язок між радіаційно індукованими ефектами і клінічними наслідками, до яких ці ефекти призводять [5]. Радіаційні ураження системи відтворення жіночого організму чекають таких досліджень.

Крім того, експериментальними дослідженнями [67] переконливо доведено, що низка несприятливих стресорних впливів (гіпокінезія, іммобілізація, водна депривація, гіпергравітація, невагомість) на різних етапах онтогенезу – у період статевого дозрівання, безпосередньо перед вагітністю і на різних стадіях вагітності – нерідко спричиняє такі ж наслідки (зменшення маси плода і розмірів ділянок окостеніння скелета, збільшення кількості плодів з аномаліями розвитку, збільшення постнатальної смертності), які виявляються при дії іонізуючого випромінювання. Те, що психоемоційний стрес, поряд з радіацією, є одним з головних чинників медичних наслідків аварії на ЧАЕС, ні у кого не викликає сумнівів.

Слід також зазначити, що при оцінці впливу іонізуючого випромінювання на здоров'я необхідно враховувати соціально-економічні чинники (рівень освіти, якість життя, матеріальне положення, забезпеченість медичною допомогою), оскільки відомо, що в залежності від рівня прибутку відмінності показників здоров'я окремих верств населення можуть досягати 3-4-кратних розмірів [68].

Література

1. Либерман А.Н. К методологии гигиенической оценки влияния ионизирующего излучения на репродуктивную функцию // Актуал. пробл. влияния ионизирующ. излуч. на репродуктив. функцию: Тез. докл. конф. Содружества Независим. Государств / Мед. радиол. науч. центр. Обнинск, 1992, 35-37.
2. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации. Пер. с англ. М.: Энергоатомиздат, 1986. 184 с.
3. Ash P. The influence of radiation on fertility in man // Brit. J. Radiol. 1980, 53, N 628, 271-278.
4. Ярмопенко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты. Аналитический обзор // Мед. радиол. радиац. безопасность. 2000, N3, 5-32.
5. Лютых В.П., Долгих А.П. Клинические аспекты действия малых доз ионизирующего излучения на человека (общесоматические заболевания) // Мед. радиол. радиац. безопасность. 1998, 43, N 2, 28-34.
6. Муратова Р.М. Менструальная функция у работающих со светосоставами постоянного действия // Мед. радиол. 1975, 20, N 2, 22-26.
7. Гелашвили К.Д. Менструально-овариальная функция при длительном воздействии малых доз ионизирующей радиации на организм: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Тбилиси, 1971.
8. Коган И.А., Вусик И.М. Состояние половой системы женщины при профессиональном контакте с малыми дозами ионизирующей радиации // 11-я Радиобиол. конф. соц. стран, Варна, 1978. София, б.г., 146-147.
9. Иванов Б., Буланова М., Георгиева И. и др. Использование на различных тест-системах за оценка действия на радиационного при профессионально облученных лица // Генет. селек. 1992, 25, N 4, 367-374.
10. Гелашвили К.Д., Вепхадзе Р.Я. К вопросу репродуктивной функции яичников в условиях локального облучения организма рентгенодиагностическими дозами ионизирующей радиации // Радиационные исследования. Тбилиси, 1980, N4, 48-56.

11. Дубчак А.Е., Іванюта Л.І. Гіпофізарно-тиреоїдна система у жінок, які страждають від безплідності, в умовах дії різних доз іонізуючої радіації // Сучасні проблеми експериментальної та клінічної ендокринології: Тези доп. V з'їзду ендокринологів України (Івано-Франківськ, 14-17 верес. 1994). К., 1994, 263-264.
12. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Методологические принципы изучения влияния радиации на специфические функции женского организма и гинекологическую заболеваемость // Воен.-мед. ж. 1994, №6, 35-37.
13. Краснопольский В.И., Федорова М.В., Малышева З.В., Соколова И.И. Состояние специфических функций организма женщин, проживающих в контролируемом районе Брянской области // Мед. аспекты влияния мал. доз радиации на организм детей, подростков и беременных. 1994, №2, 334-337.
14. Галіна К.П., Налескіна Л.А., Федоренко З.П. та ін. Аналіз можливих причин розвитку злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи в Україні // Доп. НАН України. 1995, №10, 138-141.
15. Лук'янова О.М., Дашкевич В.Е., Антипкін Ю.Г. Динаміка стану здоров'я та показників імунологічного статусу у жінок та дітей // Ж. практ. врача. 1998, №4, 6-8.
16. Іванюта Л.І., Дубчак А.Є., Яковлев О.О. Функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи у жінок з неплідністю після аварії на ЧАЕС // Ендокринологія. 2000, 5, №1, 4-9.
17. Беженарь В.Ф., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Никифоров А.М. Влияние комплекса факторов аварии на Чернобыльской АЭС на некоторые показатели репродуктивного здоровья женщины // Мед. катастроф. 1999, 37-42.
18. Сокур Т.Н., Цыбульская И.С., Малышева В.А. и др. Основные тенденции в изменении показателей здоровья беременных женщин и их потомства, проживающих на территориях, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Актуал. пробл. влияния ионизирующ. излуч. на репродуктив. функцию: Тез. докл. конф. Содружества Независим. Государств / Мед. радиол. науч. центр. Обнинск, 1992, 65-66.
19. Венцківський Б.М., Ходак А.О., Дем'яненко С.С. та ін. Патологія вагітності та пологів у жінок, що проживають в районі підвищеного контролю // Радиационно-екологические и медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф. К., 1993, 77-78.
20. Герасимов Г.И., Ракуть В.С., Михнюк Д.М., Браповская М.В. Особенности течения беременности и родов у женщин, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях // Матер. междунар. науч. конф. / Ред. кол. М.В.Борисюк (отв. ред.) и др. Гродно, 1993, 169-170.
21. Краснопольский В.И., Федорова М.В., Орлянский Н.И. Течение и исход беременности у женщин, проживающих на территориях с плотностью загрязнения почв от 15 до 40 Ки/км² // Мед. аспекты влияния мал. доз радиации на организм детей, подростков и беременных. 1994, №2, 313-321.
22. Лакудас Д.Л., Введенский Д.В., Бобкова Л.Б. Оценка фетоплацентарного комплекса беременных, постоянно проживающих в условиях воздействия малых доз ионизирующего излучения // Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях: Сб. науч. работ 6 съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси (Гомель, 27-29 мая 1997 г.). Т.1, Минск, 1997, 291-293.
23. Давыдова Ю., Мокрик Г. Течение беременности и родов у женщин из г.Славутич // Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Матер. 2-й Междунар. конф. (Киев, Украина, 1-6 июня 1998 г.). К.: Чернобыльинтеринформ, 1998, с. 222.
24. Жиленко М.И., Федорова М.В. Состояние здоровья беременных, родильниц и новорожденных в условиях воздействия малых доз радиации // Акушерство гинекол. 1999, №1, 20-22.
25. Черничченко И.И. Акушерские аспекты, физическое развитие и заболеваемость детей при проживании в условиях повышенного радиационного фона // Акушерство гинекол. 1999, №2, 53-55.
26. Сокур Т.Н., Малышева В.А., Чеснокова Я.М. и др. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у беременных женщин, испытывающих действие малых доз радиации после аварии на Чернобыльской АЭС // Актуал. пробл. влияния ионизирующ. излуч. на репродуктив. функцию: Тез. докл. конф. Содружества Независим. Государств / Мед. радиол. науч. центр. Обнинск, 1992, 64-65.
27. Тимошенко Л.В., Хіменко М.В., Ніколайчук М.П. Особливості перебігу вагітності і родів у жінок, які проживають у зоні несприятливих екологічних факторів // ПАГ. 1992, №3, 33-36.
28. Колесник О.М., Хомінська З.Б. Ендокринна функція фетоплацентарного комплексу у вагітних, які постійно мешкають на забруднених радіонуклідами територіях, через 10 років

після аварії на ЧАЕС // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Сімферополь, 1998, 470-473.

29. Рандоренко И.Г., Супрун Л.Я. Состояние репродуктивной функции у женщин, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения в пубертатном возрасте // Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях: Сб. науч. работ 6 съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси (Гомель, 27-29 мая 1997 г.). Т.1, Минск, 1997, 429-430.
30. Воробцова И.Е. Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека // Мед. радиол. 1993, 38, N9, 31-34.
31. Otake M., Yoshimaru H., Schull W. Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: A comparison of the T65C R and DS86 systems. Hiroshima, RERF, TR 16-87, 1987. 40 p.
32. Otake M. Brain damage among the prenatally exposed atomic bomb survivors. In: Health effects of atomic radiation. Hiroshima-Nagasaki, Lucky Dragon, Techa river, Chernobyl. Tokyo, 1990, 194-204.
33. Yoshimoto Y., Neel J.V., Schull W.J. et al. Malignant tumors during the first 2 decades of life in the offspring of atomic bomb survivors // Amer. J. Hum. Genet. 1990, 46, N 6, 1041-1052.
34. Kato H., Yoshimoto Y., Schull W.J. Risk of cancer among children exposed to atomic bomb radiation in utero: a review // Perinatal and multigenerat. carcinogenesis. Lyon, 1989, 6, 365-374.
35. Miller R.W. Effects of prenatal exposure to ionizing radiation // Some Issues Important Dev. Basic Radiat. Prot. Recomm. Proc. 12 Annu. Meet., Washington, D. C., 4-5 Apr. 1984. Bethesda, 62-74.
36. Rodvall Y., Pershagen G., Hrubec Z. et al. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins // Int. Conf. Ioniz. Radiat. and Cancer Epidemiol., Birmingham, July 12-13, 1989. Birmingham, 1989, p. 26.
37. Oilman E.F., Kneale G.W., Knox E.G., Stewart A.M. Recent estimates of the risk of childhood cancer following irradiation of the fetus // Low Dose Radiat.: Biol. Bases Risk Assessment. London etc., 1989, 334-339.
38. Shiono P.H., Chung C.S., Myrianthopoulos N.C. Preconception radiation, intrauterine diagnostic radiation, and childhood neoplasia // J. Nat. Cancer Inst. 1980, 65, N 4, 681-686.
39. Meyer M.B., Tonascia J. Long-term effect of prenatal X-ray of human females. I. Reproductive experience // Amer. J. Epidemiol. 1981, 114, N 3, 304-316.
40. Cox D.W. An investigation of possible genetic damage in the offspring of women receiving multiple diagnostic pelvic X-ray // Amer. J. Hum. Genet. 1964, N 16, 214-230.
41. Королева Т.М. Гигиеническая оценка лучевого воздействия при рентгенологических исследованиях: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Л., 1977.
42. Rose Kelvin S.B. Pre-1986 epidemiological surveys of low-level dose pre-conception irradiation // J. Radiol. Prot. 1990, 10, N 3, 177-184.
43. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Марковский В.Д., Васюта В.С. Внутриутробное развитие в условиях воздействия малых доз ионизирующей радиации // Актуальные проблемы гигиены детей и подростков: Материалы науч.-практ. конф. (Харьков, 24-25 мая 1995 г.). Харьков, 1995, с. 150.
44. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Галичанська Т.Я. та ін. Клінічні наслідки внутрішньоутробного опромінення дітей // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Матер. 3-го симпоз. (Київ, 16-17 грудня 1997 р.). К., 1997, 248-249.
45. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Галичанская Т.Я. и др. Оценка последствий внутриутробного облучения детей в результате Чернобыльской аварии // Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Матер. 2-й Междуна. конф. (Киев, Украина, 1-6 июня 1998 г.). К.: Чернобыльинтеринформ, 1998, с. 376.
46. Юлиш Е.И., Воротченкова Л.М., Пошехонов С.И. и др. Отдаленные результаты динамического наблюдения за состоянием здоровья детей, родившихся в семьях участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Матер. 2-й Междуна. конф. (Киев, Украина, 1-6 июня 1998 г.). К.: Чернобыльинтеринформ, 1998, с. 420.
47. Ульянова О.С., Машнева Н.И., Пономарев А.В., Сукальская С.Я. Психомоторное развитие детей, находившихся на разных сроках антенатальной жизни во время Чернобыльской аварии // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. междунар. конф. (Киев, 24-28 мая 1995 г.). 1995, с. 318.
48. Игумнов С.А., Дроздович В.В., Шемякина Е.В. Исследование интеллектуального развития и психических расстройств у детей, облученных внутриутробно в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы:

- Матер. 2-й Междун. конф. (Киев, Украина, 1-6 июня 1998 г.). К.: Чернобыльинтеринформ, 1998, с. 376.
49. Базыльчик С.В., Лобач И.В. Интеллектуальное развитие детей, подвергшихся ионизирующему облучению радионуклидами йода в период внутриутробного развития и на первом году жизни в связи с аварией на Чернобыльской АЭС // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. междунар. конф. (Киев, 24-28 мая 1995 г.). К., 1995, с. 306.
 50. Насыбуллина Г.М., Кочева Н.О. Особенности физического развития у детей в зоне восточно-уральского радиоактивного следа (ВУРС) // Радиационная безопасность Урала и Сибири: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. (Екатеринбург, 18-20 сент. 1997). Екатеринбург, 1997, 86-88. (РЖ 04А4 1999, N 8, 134).
 51. Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход (аналитический обзор) // Мед. радиол. радиац. безопасность. 2000, 45, N 4, 5-45.
 52. Болгова Т.А., Фадеева Н.И. Влияние экологического неблагополучия на репродуктивное здоровье жителей Алтайского края // Экол. и безопас. жизнедеятельности человека в условиях Сибири / Сиб. ассоц. МАНЭБ. Барнаул, 1997, 153-156 (РЖ 04А4, 2000, N1, 215).
 53. Левенец С.А., Лесовая М.А. Становление функции женской половой системы и гинекологическая заболеваемость девочек, эвакуированных из зоны аварии на Чернобыльской АЭС // Итоги оценки мед. последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. / М-во здравоохран. УССР. К., 1991, 127-129.
 54. Плехова Е.И., Голобородько А.В., Тучкина И.С., Ковалева В.И. Нейрогормональная характеристика девочек-подростков, эвакуированных из г. Припять // Тез. докл. I Всерос. науч.-практ. конф. дет. и подростков. гинекологов (Санкт-Петербург, 29 июня-2 июля 1993). СПб., 1993, 137-138.
 55. Кухта Н.М., Молочек Н.В. Стан гіпофізарно-гонадної системи у дівчаток з вегетативними дисфункціями, евакуйованих із зони аварії на ЧАЕС // ПАГ. 1996, N5-6, 16-18.
 56. Вовк И.Б. Особенности становления репродуктивной функции у девочек и девушек, подвергшихся радиационному воздействию. В кн.: Чернобыльская катастрофа. К.: Наукова думка, 1995. 559 с.
 57. Боярська О.Я., Копилова О.В., Тараненко М.Г., Верхратська І.В. Про стан фізичного розвитку та пубертату у дітей, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи // Сучасні проблеми експериментальної та клінічної ендокринології: Тези доп. V з'їзду ендокринологів України (Івано-Франківськ, 14-17 верес. 1994). К., 1994, 257-258.
 58. Каракашян А.Н., Крыжановская М.В., Чусова В.Н. и др. Состояние здоровья девушек-подростков, проживающих на территориях, подвергшихся радиационному загрязнению после аварии на ЧАЭС // Актуальные проблемы гигиены детей и подростков: Материалы науч.-практ. конф. (Харьков, 24-25 мая 1995 г.). Харьков, 1995, 64-66.
 59. Жукова Н.П., Ильюк Ж.Н. Становление репродуктивной системы у девочек-подростков, страдающих нарушением функции щитовидной железы // Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях: Сб. науч. работ 6 съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси (Гомель, 27-29 мая 1997 г.). Т.1, Минск, 1997, 187-190.
 60. Дуда В.И., Киселева З.М., Вавилова Л.В. Особенности полового созревания девочек-подростков в зависимости от ионизирующего облучения (по данным УЗИ) // Репродуктивная функция женщины Беларуси в современных экологических условиях: Сб. науч. работ 6 съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси (Гомель, 27-29 мая 1997 г.). Т.1, Минск, 1997, 171-175.
 61. Коколина В.Ф., Логачев М.Ф., Бижанова Д.А. и др. Особенности состояния репродуктивной системы у девочек и девушек-подростков, проживающих в регионах Российской Федерации после аварии на Чернобыльской АЭС // Тез. докл. I Всерос. науч.-практ. конф. дет. и подростков. гинекологов (Санкт-Петербург, 29 июня-2 июля 1993). СПб., 1993, 123-124.
 62. Долженко И.С., Богданова Е.С., Глухова К.М. и др. Состояние репродуктивной системы девочек и девушек, проживающих на территории, пострадавшей в результате аварии на ЧАЭС // Тез. докл. I Всерос. науч.-практ. конф. дет. и подростков. гинекологов (Санкт-Петербург, 29 июня-2 июля 1993). СПб., 1993, 120-122.
 63. Савельева И.С., Буянова С.Н. Уровень репродуктивного здоровья и его прогнозирование у девушек, подвергшихся воздействию малых доз радиации // Пути развития соврем. гинекол.: Пленум Межвед. науч. сов. и Всерос. науч.-практ. конф. (Москва, 21-23 нояб. 1995). М., 1995, с. 37.
 64. Freire-Maia A., Krieger H. Human genetic studies in areas of high natural radiation. IX. Effects on mortality, morbidity and sex ratio // Health Physics. 1978, 34, N1, 61-65.

65. George K.P., Sathy N., Sarvanandan K.V. Investigation on the biological effects of high background radiation: Frequency estimates for congenital abnormalities among newborns // DAE Symp. Human Genet. (Ahmedabad, Febr. 6-7, 1989). Bombay, 1989, 49-51.
66. Wei L., Zha Y., Tao Z. et al. Epidemiological investigation of radiological effects in high background radiation areas of Weihui, Chen Deqing, Yuan Yongling // J. Radiat. Res. 1990, 31, N1, 119-136.
67. Серова Л.В. Влияние неблагоприятных факторов среды на систему мать – плод // Успехи физиол. наук. 1999, 30, N3, 62-72.
68. Туков А.Р., Клеева Н.А., Шафранский И.Л. Социальные аспекты оценки здоровья лиц, принимавших участие в ликвидации последствий больших радиационных аварий // Мед. радиол. радиац. безопасность. 2000, N2, 5-15.

Влияние малых доз радиации на развитие и становление репродуктивной функции у женщин (обзор)

Т.П.Безверхая, Е.В.Лучицкий, Н.П.Корнюшенко

Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

В обзоре обобщены и проанализированы клинические наблюдения по влиянию ионизирующего излучения в малых дозах на функциональное состояние репродуктивной системы взрослых женщин, девочек в период полового созревания и раннего детства, а также при облучения in utero и до зачатия. Особое внимание уделено исследованиям, освещающим влияние факторов Чернобыльской катастрофы на рост, развитие и половое созревание девочек, возможность воспроизводства здоровых потомков.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, малые дозы, репродуктивная функция, женщины, девочки, потомки облученных родителей, Чернобыльская катастрофа.

Effect of low-dose radiation on the development and formation of reproductive function (a review)

T.P.Bezverkhaya, Ye.V.Luchitsky, N.P.Kornyushenko

V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

Clinical data on the effect of low-dose radiation on the functional state of the reproductive system in adult women, girls in puberty and early childhood are summarized in the review as well as the effects of the intrauterine and preconceptual exposure to radiation. Special attention is paid to the studies dealing with the effects of the Chornobyl accident on the growth, development and puberty in girls, ability to give healthy offspring.

Key words: ionizing radiation, low doses, reproductive function, women, girls, offspring from radiation-exposed parents, Chornobyl accident.

РОЛЬ АНГІОТЕНЗИНІВ У НЕЙРОЕНДОКРИННІЙ РЕГУЛЯЦІЇ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМИ У НОРМІ ТА ПАТОЛОГІЇ

Л. М. Калинська

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна*

Огляд присвячений проблемі нейроендокринних взаємовідносин між гормонами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) і ангіотензиновою системою (АС), відомою своїми серцево-судинними та ендокринними ефектами. Узагальнені результати досліджень участі АС в нейроендокринній регуляції секреції гормонів ГГНС. Аналізуються дані літератури та результати власних досліджень про характер змін різних компонентів центральної і периферичної АС за умов стресу та гіпо- і гіперкортицизму. Особлива увага приділяється АС мозку і гіпофіза. Обговорюється питання про залучення АС до регуляції кортикотропної функції гіпофіза за умов стресу і різних порушень ГГНС.

Ключові слова: ангіотензинова система, ангіотензин II, ангіотензин-перетворюючий фермент, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, головний мозок, гіпоталамус, гіпофіз, глюкокортикоїди.

Ангіотензинова система (АС) мозку є однією з систем регуляторних пептидів, яку найінтенсивніше вивчають, що обумовлено багатогранністю її фізіологічних ефектів. Згідно з сучасними уявленнями, найважливішими функціями ангіотензинової системи мозку є участь у центральних механізмах регуляції серцево-судинної системи та водно-сольового обміну. До найпоширеніших регуляторних ефектів ангіотензину II відносять також регуляцію нейроендокринних функцій [1 - 5].

Спершу АС була відкрита у нирках і розглядалась як виключно периферійна гормональна система, де ангіотензин II діє як гормон, який циркулює у крові. Ангіотензин II діє безпосередньо на гладку мускулатуру судин, що викликає її скорочення і звуження просвіту судин. В надниркових залозах ангіотензин стимулює синтез альдостерону, який сприяє утриманню солі і води в організмі, що призводить до збільшення об'єму циркулюючої рідини [3, 6]. Наступні дослідження показали, що існують локальні тканинні АС у серці, артеріях, гіпофізі, надниркових і слюнных залозах, репродуктивних органах [6-9].

У 1961 році Bickerton R. і Bucrley J. [10] показали, що продукований у крові ангіотензин II може підвищувати артеріальний тиск, безпосередньо діючи на головний мозок. Відкриття Fischer-Ferraro C. [11] та Ganten D. [12] власної АС у нервовій тканині стимулювало подальші дослідження цієї системи в мозку і була виявлена можливість локального синтезу та інактивації ангіотензину II у мозку. Всі компоненти ангіотензинової системи присутні в мозку: ангіотензиноген, проренін, ренін, ангіотензин I, ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), ангіотензин II та ферменти, що беруть участь в інактивації ангіотензину II, а також специфічні рецептори до ангіотензину II [1, 13- 15]. Ангіотензин II і його рецептори присутні в структурах гіпоталамо-гіпофізарної системи, включаючи паравентрикулярне ядро (ПВЯ) гіпоталамуса. Це ядро є джерелом кортикотропін-рилізінг-фактора (КРФ) і містить велику кількість рецепторів ангіотензину II 1 типу (AT₁) [4, 16].

На цей час накопичені численні свідчення участі АС мозку в регуляції нейроендокринних функцій, зокрема, в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднир-

кової системи. Ангіотензини відносяться до групи нейропептидів, що продукуються гіпоталамічними нейронами, більшість яких локалізована в паравентрикулярному і супраоптичному ядрі (СОЯ). Як більшість нейропептидів, ангіотензини секретуються в гіпофізарну портальну систему, діючи на декілька типів аденогіпофізарних клітин [4, 15]. Про існування функціональних зв'язків між АС і ГНС в організмі людини і тварин свідчать експериментальні і клінічні дослідження. Основна частина цих робіт присвячена вивченню впливу ангіотензинів, реніну та інгібіторів АПФ на рівень адренкортикотропного гормону (АКТГ) і кортикостероїдів у плазмі крові і надниркових залозах [16-18]. Системне та інтравентрикулярне (і/вт) введення ангіотензину II викликає дозозалежне підвищення рівня АКТГ і кортикостероїдів у плазмі крові людини, собак і щурів [19-21]. Досліди з інтравентрикулярним введенням реніну, в яких показане підвищення артеріального тиску, концентрації АКТГ і кортикостерону, а також гальмування центральної дії реніну і ангіотензину I при введенні інгібітору АС – каптоприлу, підтверджують роль ендogenous ангіотензину II мозку в стимуляції секреції гіпофізарних гормонів [18, 22, 23]. Крім того, було показано, що пригнічення каптоприлом утворення ендogenous ангіотензину II у передньому і медіобазальному гіпоталамусі, аденогіпофізі та довгастому мозку супроводжується гальмуванням активності гіпофізарно-надниркової системи – зниженням рівня АКТГ і кортикостероїдів у плазмі крові щурів [24, 25].

За умов системного введення ангіотензину II секреція АКТГ стимулюється значно сильніше, ніж у дослідах *in vitro*, хоча і за цих умов виявляється його кортикотропін-релізінг-активність [20]. У культурі клітин гіпофіза щурів у дослідах *in vitro* було показано, що ангіотензин II дозозалежно стимулював вивільнення АКТГ, яке гальмувалось циклогексимідом [23], а також, що ангіотензин II потенціює кортикотропін-релізінг-активність КРФ-41 і цей ефект пов'язаний з підвищенням продукції цАМФ. Дія ангіотензинів II і III на клітини переднього гіпофіза *in vitro* виявляється при концентраціях 10^{-8} М і вищих [20, 26]. Це більше, ніж концентрація КРФ-41 і аргінін-вазопресину, які стимулюють секрецію АКТГ при концентраціях 10^{-10} М і 10^{-9} М, відповідно. Кортикотропін-релізінг-активність, яка виявляється за умов *in vitro*, свідчить про можливість безпосередньої дії ангіотензину на гіпофіз. Але та обставина, що ефект ангіотензину значно сильніший за умов системного введення, свідчить, що ангіотензин діє і на інші ланки ГНС. Дійсно, після фармакологічної блокади секреції кортиколиберину вплив ангіотензину II на секрецію АКТГ знижується [17, 20]. Після перерізки заднього гіпоталамуса реакція АКТГ на внутрішньовенне (в/в) введення ангіотензину II і на стрес також знижується [27], тобто в умовах цілого організму ангіотензин II може стимулювати секрецію КРФ. Паралельно з цими дослідженнями було показано, що ангіотензин II посилює секрецію КРФ [28]. Системне введення ангіотензину II підвищує активність нейронів, які секретують КРФ [29], та викликає швидке і короткочасне підвищення рівня КРФ у присередньому випині (*eminetia medialis*) без подібних змін в ПВЯ та інших відділах мозку. Це свідчить про стимуляцію секреції АКТГ через КРФ після зв'язування ангіотензину II з рецепторами у навколошлуночкових органах (*circumventricular organs*) [27].

У стимуляції секреції АКТГ, окрім рецепторів ангіотензину II навколошлуночкових органів, беруть участь ангіотензинові рецептори структур мозку - на внутрішній стороні гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ). Це було показано при порівнянні ефектів і/вт і в/в введення ангіотензину II щурам, у яких ангіотензинові рецептори у навколошлуночкових органах, але не в інших структурах мозку, були блоковані саралазином, який не проходить через ГЕБ [21]. Центральне введення ангіотензину II стимулює секрецію АКТГ і цей ефект не може бути заблокований за допомогою периферичної блокади рецепторів

ангіотензину (в/в введення саралазину не відмінє реакцію АКТГ на і/вт введення ангіотензину II, але відмінє реакцію АКТГ на в/в введення ангіотензину II). І/вт введення саралазину блокує реакцію АКТГ на в/в введення ангіотензину II, що також свідчить про значення інтрацеребральних рецепторів ангіотензину II в регуляції секреції АКТГ [21, 27].

Після і/вт введення ангіотензину II відмічається певна динаміка змін рівня гормонів ГГНС у плазмі крові і у мозку щурів. У цих дослідах було показано значне дозозалежне підвищення рівня АКТГ у плазмі крові через 20 хв після ін'єкції ангіотензину II (у 4-9 разів), незначне підвищення – через 45 хв і нормалізацію рівня АКТГ через 90 хв. Рівні АКТГ в аденогіпофізі і КРФ у присередньому випині знижувались через 45 хв після і/вт введення ангіотензину II і нормалізувалися через 90 хв. Було показано також, що через 2 год після введення ангіотензину II підвищувався рівень мРНК проопіомеланокортину в аденогіпофізі і мРНК КРФ-41 в гіпоталамусі [30, 31].

Таким чином, ангіотензину II притаманна власна кортикотропін-релізінг-активність, яка виражена меншою мірою, ніж активність КРФ-41 і вазопресину; крім того, ангіотензин II потенціює дію цього релізінг-гормону (КРФ-41). За даними ряду дослідників, ангіотензин II може вносити вклад у стимуляцію секреції АКТГ чи безпосередньо в гіпофізі, чи потенціюючи ефекти КРФ-41 [20, 32]. Різні системи ангіотензину II – циркулююча у судинному руслі та мозкового походження – здійснюють однаковий вплив на тропну функцію гіпофіза, але за допомогою різних механізмів. Так, ендогенний ангіотензин мозку посилює вивільнення АКТГ за рахунок паракриної взаємодії з рецепторами ангіотензину II на кортикотрофах гіпофіза [23, 33]. В доповнення до класичного – центрального гіпоталамічного контролю – локальну регуляторну роль в секреції АКТГ відіграє ендогенний ангіотензин аденогіпофіза. Оцінка відносного вкладу центрального та локального гіпофізарного контролю у секрецію АКТГ видається на сучасному етапі дуже складною [33]. Циркулюючий у кров'яному руслі чи введений в/в ангіотензин II впливають на вивільнення АКТГ опосередковано, змінюючи секрецію КРФ за допомогою стимуляції рецепторів ангіотензину II у навколошлуночкових органах [20, 21]. Одним з важливих шляхів, що опосередковують ефекти циркулюючого ангіотензину II у контролі гіпофізарних функцій, є проєкції густої сітки ангіотензинових нейронів субфорнікального органа у ПВЯ [4, 21]. Ferguson A. та співроб. [29] вважають, що системно введений ангіотензин II підвищує активність нейронів гіпоталамуса, які секретують КРФ, вазопресин і окситоцин, діючи через такі ділянки мозку, як субфорнікальний орган і *area postrema*. Відомо також, що після стимуляції навколошлуночкових органів ангіотензин II стимулює рецептори пептиду у центральних нейронних шляхах, зокрема, у багатому на рецептори ангіотензину II шляху – субфорнікальний орган – ПВЯ – присередній випин [16]. Стимуляція рецепторів ангіотензину II в дрібноклітинній ділянці ПВЯ може підвищувати синтез КРФ, а стимуляція рецепторів пептиду в присередньому випині модулює секрецію КРФ у порталний кровотік [4, 20].

Вважають, що КРФ-41, ангіотензин II, вазопресин, окситоцин мобілізують різні пули АКТГ з кортикотропів аденогіпофіза. Про це свідчить: 1) різний характер відповіді АКТГ на КРФ, ангіотензин II, вазопресин і інші пептиди у культурі клітин гіпофіза: КРФ-41 викликає монофазне підвищення секреції АКТГ у вигляді стійкого плато; ангіотензин II, вазопресин, окситоцин викликають біфазну реакцію – скороминучу секреторну відповідь АКТГ або первісний пік секреції і наступне стійке плато; 2) різний характер змін відповіді АКТГ на КРФ, ангіотензин II і вазопресин при перфузії клітин гіпофіза дексаметазоном; 3) різний характер змін КРФ і ангіотензинових рецепторів у гіпофізі і гіпоталамусі на дію стресу і адреналектомію [32, 34].

Показано, що ангіотензин II може підвищувати активність нейронів, які секретують вазопресин і окситоцин, а також стимулювати виділення вазопресину [19, 29]. Дія ангіотензину II на секрецію вазопресину відбувається шляхом активації ангіотензинових рецепторів аферентних закінчень, які інервують ПВЯ [35]. Однак, за даними ряду авторів, стимуляція вивільнення АКТГ при введенні ангіотензину II не опосередкована вазопресиною. Так, ангіотензин II стимулює секрецію АКТГ також у щурів Браттлеборо, у яких немає вазопресину [36]. Крім того встановлено, що реакція АКТГ на ангіотензин II не змінюється у щурів з підвищеним рівнем ендogenousного вазопресину та у присутності антагоністу вазопресину. Реакція АКТГ не підвищується також при сумісному введенні ангіотензину і вазопресину [36].

Отже, ангіотензин II займає важливе місце серед нейропептидів, яким притаманна кортикотропін-релізінг-активність, беручи участь у підтримці базальної активності ГНС. Однак у літературі досі не склалося узагальнюючих уявлень про те, чи залучаються ангіотензини у регуляцію ГНС при різних функціональних і патологічних станах. Деякі дослідники прийшли до висновку, що ангіотензин II не бере участі в регуляції секреції АКТГ при станах, які супроводжуються гіперсекрецією тропних гормонів – при дії ефірного і гіпоглікемічного стресу. У цих дослідженнях було показано, що і/вт введення саралазину, інгібіторів АПФ і реніну не блокувало реакцію АКТГ на ефірний стрес [37]. В/в введення ангіотензину II не впливало на стимуляцію секреції АКТГ під дією гіпоглікемії у ненаркотизованих собак [38]. За даними інших авторів, і/вт введення інгібіторів АПФ блокує реакцію АКТГ на кровопускання у вівці [39]. Можливо, ангіотензин II мозку опосередковує підвищення секреції АКТГ при деяких селективних видах стресу, зокрема таких, як геморагічний шок, і роль ангіотензину II залежить від виду тварин [4].

Одним з важливих аспектів проблеми участі АС в регуляції функції ГНС при різних функціональних і патологічних станах є дослідження метаболізму і рецепції ендogenousного ангіотензину II в конкретних гормональних ситуаціях – за умов дії різних стресорів, гормонів, при ендокринних патологіях. Більша частина цих досліджень стосується впливу кортикостероїдів на активність периферичних ланок АС. Істотно змінюється АС крові за умов гіперкортицизму. Встановлено, що одноразове і багаторазове введення АКТГ підвищує артеріальний тиск, а також активність реніну, концентрацію ангіотензиногену, ангіотензину II, альдостерону у крові людей та щурів [40, 41]. Ефект АКТГ на артеріальний тиск зменшується за умов зниження рівня ангіотензину II після введення каптоприлу [41]. Підвищення активності реніну і рівня ангіотензиногену у плазмі крові щурів виявлено також після введення глюкокортикоїдів і під впливом емоційного стресу [40, 42]. Показано, що глюкокортикоїди підвищують реактивність кровоносних судин до ангіотензину II, тобто глюкокортикоїди підвищують пресорну активність ангіотензину II, а інгібітор АПФ – каптоприл знижує артеріальний тиск у щурів з глюкокортикоїдною гіпертензією, яку викликали багаторазовим введенням дексаметазону [43]. Показано також, що глюкокортикоїди потенціюють дипсогенну дію периферично і центрально введеного ангіотензину II [44]. Підвищення активності реніну у плазмі крові після введення кортикостероїдів і АКТГ, на думку Oelkers W. [41], пояснюється посиленням секреції реніну нирками і не пов'язане зі змінами концентрації субстрату реніну – ангіотензиногену.

Підвищення рівня реніну у плазмі крові спостерігається у хворих на хворобу Аддісона з високим рівнем АКТГ та у хворих на хворобу Іценка-Кушинга в стадії загострення [45]. У хворих з тяжкою формою хвороби Іценка-Кушинга, які проходили курс комбінованої консервативної терапії (застосування блокаторів ГНС центральної і периферичної дії), виявлено високий рівень активності АПФ плазми крові [46].

Підвищення активності окремих компонентів АС (ангіотензиногену, АПФ та реніну) при дії глюкокортикоїдів *in vivo* та *in vitro* встановлено також у печінці, у легенях щурів, у культурі ендотеліальних клітин аорти, а також у культурі макрофагів кроликів та культурі моноцитів крові людини [47-49]. Значне підвищення активності АПФ виявлено у гіперплазованій тканині надниркових залоз та в гормональноактивних пухлинах цих залоз, які видаляли у хворих з хворобою та синдромом Іценка-Кушинга [46]. Необхідно відмітити, що в літературі зустрічаються також результати досліджень АС, які суперечать наведеним вище. Відсутність змін та підвищення активності реніну крові, які виявлені деякими дослідниками після введення глюкокортикоїдів [4, 43], можна пояснити як фазністю реакції компонентів АС на порушення гомеостазу, так і існуванням механізмів негативного зворотного зв'язку в АС (між реніном – з одного боку та ангіотензином II і АПФ – з другого).

Істотні зміни активності компонентів АС відмічені також за умов зниження рівня гормонів ГГНС. Після гіпофізектомії і пошкодження ПВЯ у щурів зменшувався вміст ангіотензиногену у плазмі крові [40, 50]. Після адrenaлектомії у плазмі крові щурів встановлено зниження концентрації ангіотензиногену [40, 51, 52] та активності АПФ [25, 53]; активність реніну плазми при цьому підвищується [24, 40, 53]. Адrenaлектомія спричиняє зменшення активності АПФ в легенях щурів [47]. Після адrenaлектомії гальмується відповідь норадреналіну і адреналіну на введення ангіотензину II; пресорна дія ангіотензину II також знижується [43]. Деякі дослідники не виявили змін компонентів АС після адrenaлектомії, зокрема активності АПФ у легенях щурів та рівня мРНК ангіотензиногену у печінці і нирках щурів (14 днів після операції) [51, 54].

При дослідженні центральної ангіотензинової системи було показано, що двобічне видалення надниркових залоз у щурів спричинило зниження вмісту ангіотензиногену у передньому гіпоталамусі, *area postrema*, прооптичній зоні [52] та у проміжному мозку [51]. За умов адrenaлектомії значних змін зазнають також інші компоненти ангіотензинової системи – через 7-10 днів після операції встановлено зниження активності АПФ та вмісту ангіотензину II у передньому і медіобазальному гіпоталамусі, гіпокампі, стріатумі, довгастому мозку та аденогіпофізі [25, 53]. Ці зміни супроводжуються підвищенням активності ренінподібного ферменту у структурах мозку і гіпофізі. Введення кортикостерону та гідрокортизону адrenaлектомованим тваринам нормалізувало вміст ангіотензиногену [52], ангіотензину II та активності АПФ у деяких відділах мозку [25, 53]. Показано також, що адrenaлектомія знижує, а введення гідрокортизону інтактним і адrenaлектомованим щурам підвищує вміст ангіотензиногену в спинномозковій рідині [55]. Пізніше виявилось, що глюкокортикоїди можуть здійснювати вплив на рецептори ангіотензину II в мозку. Через 6-7 днів після адrenaлектомії виявлено зниження специфічного зв'язування ^{125}I -ангіотензину II у гіпоталамусі щурів [25] та зв'язування ^{125}I -сарангіотензину II і мРНК-рецепторів ангіотензину II в ПВЯ і СФО гіпоталамуса, але не в аденогіпофізі щурів [32]. Введення кортикостероїдів адrenaлектомованим тваринам нормалізувало рецепцію ангіотензину II в ядрах гіпоталамуса – ПВЯ і СФО [32, 56, 57]. Зниження рівня ангіотензиногену, ангіотензину II, активності АПФ, рецепції ангіотензину II в структурах гіпоталамуса та гіпофіза після адrenaлектомії та нормалізація компонентів АС при введенні глюкокортикоїдів вказує на те, що гормони надниркових залоз необхідні для підтримки базального рівня метаболізму і рецепції ангіотензину II в мозку.

Дослідники відмічають можливість впливу кортикостероїдів на експресію ангіотензиногену, ангіотензин-перетворюючого ферменту, рецепторів ангіотензину II. Вважають [48, 52, 55], що біосинтез ангіотензиногену у мозку, плазмі крові, спинномозковій рідині і печінці знаходиться під контролем глюкокортикоїдів; глюкокортикоїди сприяють синтезу ангіотензиногену у цих ткани-

нах і таким чином стимулюють ангіотензинову систему для підтримки нормального рівня артеріального тиску. Дані про те, що дексаметазон підвищує концентрацію мРНК ангіотензиногену у цілому мозку і печінці [54], а також у проміжному мозку [51] підтверджують припущення про те, що глюкокортикоїди індукують синтез ангіотензиногену в цих органах. Оскільки ефект глюкокортикоїдів блокувався антагоністом глюкокортикоїдних рецепторів RU 486, припускають [51], що індукція синтезу ангіотензиногену глюкокортикоїдами у печінці і у мозку відбувається через прямий рецептор-опосередкований механізм (співлокалізація глюкокортикоїдних рецепторів та КРФ і ангіотензину в ядрах гіпоталамуса була продемонстрована раніше).

Значний інтерес викликають дослідження, які свідчать про індукуючу дію кортикостероїдів на активність ангіотензин-перетворюючого ферменту. Специфічна індукція АПФ під впливом глюкокортикоїдів виявлена в клітинах судинного ендотелію [49] та в альвеолярних макрофагах [58]. Так, дексаметазон і преднізолон у фізіологічних концентраціях підвищують активність АПФ в культурі альвеолярних макрофагів в 16 і 8 разів, відповідно. Оскільки підвищення активності АПФ у культурі альвеолярних макрофагів пригнічувалося актиноміцином і циклогексамідом, вважають, що воно обумовлене транскрипцією і синтезом ферменту *de novo* [58]. Згідно з Fishel R. [59], глюкокортикоїди підвищують активність АПФ та рівень мРНК АПФ у гладких м'язах аорти щурів. Очевидно, глюкокортикоїдна індукція АПФ реалізується шляхом глюкокортикоїд-рецепторної стимуляції функції генетичного апарату клітин, в яких синтезується АПФ.

Ganesan R. і Samners C. [44], які спостерігали індукуючий вплив глюкокортикоїдів на дипсогенну дію периферично і центрально введеного ангіотензину II, припускають існування різних механізмів взаємодії між кортикостероїдами і АС, які можуть бути відповідальними за цей ефект. Один з можливих механізмів – вплив глюкокортикоїдів на рецептори ангіотензину II у мозку, другий – вплив гормонів на проникнення ангіотензину II через ГЕБ. Проти другого припущення свідчить те, що підвищена дипсогенна реакція щурів на ангіотензин II спостерігається навіть при введенні пептиду у спинномозкову рідину. Перевіряючи першу гіпотезу, автори досліджували специфічне зв'язування ¹²⁵I-ангіотензину II у п'яти відділах мозку – гіпоталамусі, гіпокампі, стовбурі мозку, септумі і olfactory bulbs – і не виявили очікуваних змін рецепції пептиду через 6 год після введення дексаметазону у фізіологічних дозах. На їх думку, дексаметазон може підвищувати рівень рецепторів для ангіотензину II у більш локальних структурах мозку [44]. Дослідження рецепції ангіотензину II в одному з ядер гіпоталамуса – ПВЯ також не виявили суттєвих змін зв'язування міченого ангіотензину II та рівня мРНК-рецепторів ангіотензину II після введення фізіологічних доз дексаметазону інтактним щурам [56]. Автори приходять до висновку, що для підвищення рівня ангіотензинових рецепторів необхідні більш високі, а саме – стресорні рівні глюкокортикоїдів, що було продемонстровано при імобілізації інтактних тварин. Про те, що глюкокортикоїди залучені до механізму, за допомогою якого стрес індукує рецептори ангіотензину II в ПВЯ, свідчать результати впливу стресу на адреналектомованих тварин. Показано, що на відміну від інтактних, в ПВЯ адреналектомованих щурів рівень мРНК-рецепторів ангіотензину II не змінюється за умов дії стресорів і тільки введення дексаметазону до імобілізації адреналектомованих щурів призводить до значного підвищення їх рівня [56].

Аналіз характеру змін ангіотензинових систем за умов дії фізіологічних і фармакологічних доз кортикостероїдів та різних стресорів дозволив виявити ряд особливостей, найважливішими з яких є тканинна і регіональна специфічність дії гормонів. Дослідження [51, 54] продемонстрували тканинну

специфічність регуляції рівня ангіотензиногену та мРНК ангіотензиногену під впливом фізіологічних доз глюкокортикоїдів. Одноразове введення дексаметазону (7 мг/кг) щурам підвищувало рівень мРНК ангіотензиногену печінки в 4,5 рази (через 8 год), мРНК ангіотензиногену цілого мозку – на 60% (через 6 год) і не впливало на рівень мРНК пептиду в нирках. Цікаво, що у печінці підвищений рівень мРНК констатували протягом 24 год, а у мозку за цей час рівень мРНК пептиду нормалізувався [54]. Deschepper С. і співавт. [51], які продемонстрували стимулюючий вплив фізіологічних доз дексаметазону (1 мг/кг) на секрецію ангіотензиногену та на рівень мРНК цього пептиду в культурі астрогліальних клітин проміжного мозку та культурі клітин гепатоми щурів, вважають, що ген ангіотензиногену печінки більш чутливий до дії кортикостероїдів, ніж ген пептиду мозку. Очевидно, ген ангіотензиногену різних тканин диференційовано реагує на дію глюкокортикоїдів.

При дослідженні центральної і периферичної АС за умов експериментального гіперкортицизму було виявлено істотні відмінності у дії глюкокортикоїдів в різних тканинах, а також на рівні різних структур мозку і гіпофіза [24, 25]. Після одно- і багаторазового введення супрафізіологічних доз гідрокортизону встановлено зниження активності АПФ, вмісту ангіотензину II та специфічного зв'язування ¹²⁵I-ангіотензину II у передньому, медіобазальному гіпоталамусі і аденогіпофізі, що свідчить про зниження активності ангіотензинової системи. На відміну від цього, у стріатумі, довгастому мозку і надниркових залозах виявлено підвищення активності АПФ, а також вмісту ангіотензину II у структурах мозку, що вказує на підвищення активності АС.

Різноманітні зміни компонентів ангіотензинової системи, зокрема, активності АПФ у різних зонах мозку, а також у периферичних тканинах були показані за умов гравітаційного стресу, який супроводжується масованим вивільненням глюкокортикоїдів. Через три і п'ять діб дії стресу встановлено підвищення ферментативної активності у стріатумі, надниркових залозах і нирках, зниження – у середньому мозку і тенденція до зниження – у гіпофізі та відсутність змін у легенях і гіпоталамусі з таламусом (досліджуваних разом) [60]. Неоднотипні зміни компонентів АС відмічені у ДОКА-гіпертензивних щурів – підвищення ренінподібної активності і концентрації ангіотензиногену у мозку і спинномозковій рідині, відсутність змін у адено- і нейрогіпофізі та зниження активності реніну і рівня ангіотензиногену у крові. Зв'язування ¹²⁵I-сар-ангіотензину II після введення ДОКА щурам підвищувалось у преоптичних ядрах, субфорнікальному органі і залишалось на рівні контролю у ПВЯ і аденогіпофізі [44, 57].

Неоднотипний характер змін компонентів АС у різних структурах мозку, аденогіпофізі, надниркових залозах, крові і інших органах та тканинах за умов підвищення рівня кортикостероїдів в організмі (введення глюкокортикоїдів, кортикотропіну, ДОКА, різні стреси), очевидно, відбиває специфіку клітинно-тканинної організації і специфіку регуляції цієї системи. Автономні пептидні системи, якими є АС гіпоталамуса, аденогіпофіза, інших структур мозку, відрізняються топографією пептидергічних нейронів, локалізацією і концентрацією пептидів, особливостями процесів синтезу, протеолітичного процесингу, інактивації і секреції, що є молекулярною основою їх регуляторної функції.

Експериментальні та клініко-лабораторні дослідження активності ангіотензинових систем, які беруть участь в регуляції артеріального тиску, показали, що в патогенезі кортикостероїдної гіпертензії важливу роль відіграє не тільки циркулюючий, а і тканинний ангіотензин II, утворення і вміст якого підвищується у довгастому мозку (регіоні, де локалізоване місце центральної пресорної дії ангіотензину II) та в надниркових залозах щурів з гіперкортицизмом, а також у надниркових залозах хворих з хворобою і синдромом Іценка-Кушинга [24, 25, 46].

Виявлене за умов гіперкортицизму зниження активності АПФ, вмісту і рецепції ангіотензину II у центрах регуляції ГГНС – передньому і медіо-базальному гіпоталамусі та аденогіпофізі – свідчить про зниження стимуляції цих структур ангіотензином II і включення нейропептиду у механізми гальмування секреції АКТГ, що спостерігається при дії супрафізіологічних доз глюкокортикоїдів [25]. Висновок про те, що зниження активності АС у центрах регуляції ГГНС за умов гіперкортицизму може бути одним з нейроендокринних механізмів гальмування секреції АКТГ, підтверджується результатами вивчення дії інгібітору АПФ – каптоприлу. Встановлено, що зниження активності АС у гіпоталамусі, аденогіпофізі і надниркових залозах після перорального введення каптоприлу супроводжується гальмуванням функціональної активності ГГНС у інтактних і адреналектомованих щурів – одночасним зниженням рівня АКТГ, а також 11-ОКС у плазмі крові щурів [24, 25].

Щодо участі АС у регуляції кортикотропної функції за умов гіпокортицизму, то цілком можливо, що ангіотензин II не залучається до механізмів активації синтезу і секреції АКТГ та КРФ, що спостерігається після адреналектомії. Про це свідчать результати досліджень різних компонентів АС, зокрема, зниження рівня попередника ангіотензину I – ангіотензиногену в гіпоталамусі, гіпокампі, преоптичній зоні, *area postrema* щурів [52, 55], зниження процесів утворення ангіотензину II, вмісту і рецепції пептиду у гіпоталамусі, лімбічних структурах мозку і аденогіпофізі щурів після двобічної адреналектомії [25, 53]. Після адреналектомії виявлено також зниження зв'язування ¹²⁵I-сар-ангіотензину II та зниження рівня мРНК-рецепторів AT₁ у ПВЯ мозку щурів [32, 56, 57]. Зниження активності ангіотензинової системи у центрах регуляції ГГНС після адреналектомії має, очевидно, адаптивне значення.

Вище зазначалась неоднозначна оцінка ролі АС у регуляції секреції АКТГ за умов дії різних стресорів. Периферична АС може мати обмежене значення у модуляції секреції АКТГ у відповідь на стимуляцію ГГНС. Так, було показано, що в/в введення ангіотензину II не впливало на стимуляцію секреції АКТГ під дією гіпоглікемії у ненаркотизованих собак [38] та що оральне введення еналаприлу чоловікам за 4 год до інсулінової гіпоглікемії супроводжувалось незначним зниженням рівня АКТГ і кортизолу у крові [61]. Однак необхідно відзначити, що питання про роль ангіотензину II у реакції ГГНС на дію стресорів досліджено недостатньо (в порівнянні з іншими пептидами). Можливо, як у випадку з КРФ-41 і вазопресинном, характер змін АС та залучення ангіотензину II в регуляцію ГГНС залежить від типу та інтенсивності стресу, а також фази і терміну стресу. Це стосується і центральної АС. Можливо, ангіотензин II мозку опосередковує підвищення секреції АКТГ при деяких селективних видах стресу [62], зокрема таких, як геморагічний шок [39, 63], і роль ангіотензину II залежить від виду тварин [4]. Крім того, вважають, що стрес є тією ситуацією, при якій периферична і центральна ангіотензинова система можуть взаємодіяти в регуляції секреції АКТГ [4, 64]. Результати дослідження ендогенної АС гіпоталамуса і гіпофіза показали, що одно- і багаторазовий стрес призводили до підвищення рецепторного зв'язування міченого ангіотензину II і рівня мРНК-рецепторів ангіотензину II у ПВЯ і СФО (в аденогіпофізі кількість рецепторів не змінювалась) [32, 56]. У зв'язку з цим Castren E. [32] вважає, що ангіотензин II може бути одним з факторів, які підтримують підвищення секреції КРФ і АКТГ при стресі; при цьому вплив ангіотензину II на кортикотропну функцію відбувається переважно через гіпоталамічні структури за рахунок рецепторного зв'язування пептиду з ПВЯ і СФО [32]. Але, на думку Aguilera G. і співавт. [56], дані про відсутність специфічності змін експресії рецепторів ангіотензину II в ПВЯ після стресів, які викликають протилежні зміни секреції АКТГ (осмотичний і фізико-психологічний стреси), не підтверджують ролі ангіотензину як основної детермінанти у реакції ГГНС на стрес.

Аналіз наведених даних літератури та одержаних нами результатів свідчить, що ангіотензини можуть відігравати відмінну від КРФ-41 роль в реакції ГГНС на різні сигнали – адреналектомію, стрес та надлишок кортикостероїдів в організмі. Це узгоджується з припущенням ряду дослідників, що КРФ-41 та інші пептиди, яким притаманна кортикотропін-релізінг-активність (вазопресин, окситоцин, ангіотензин, брадікінін тощо) відіграють різну фізіологічну роль у реакції ГГНС на дію екстремальних факторів та за умов патології [32, 65-67]. Порівнюючи характер змін ангіотензинової системи, КРФ-41 та інших нейропептидів у структурах мозку, можна дійти висновку, що для забезпечення гіперсекреції АКТГ після адреналектомії та дії стресорів залучаються різні нейропептиди. Наведені вище результати досліджень [32, 56, 63, 68] свідчать, що ангіотензин II може бути важливим чинником, який підтримує підвищення секреції АКТГ за умов дії певних стресорів. У тому випадку, коли рівень кортикостероїдів ненормально низький – після адреналектомії – інші фактори, такі як вазопресин, кініні, катехоламіни можуть контролювати стимуляцію секреції АКТГ [32, 35, 66, 68]. Одним з важливих чинників у механізмах активації секреції КРФ і АКТГ після адреналектомії може бути підвищення активності калікреїн-кінінової системи в структурах гіпоталамуса і гіпофіза [25, 53, 69]. Вважають, що гіперсекреція АКТГ у відповідь на адреналектомію забезпечується, переважно, КРФ- і вазопресин-продукуючими нейронами ПВЯ. Показано, що у тварин із зруйнованим ПВЯ гальмується підвищення рівня АКТГ після адреналектомії [70, 71]. Разом з тим у цих тварин спостерігається відновлення реакції АКТГ на стрес [71]. На думку авторів, це свідчить про те, що регуляція секреції АКТГ відбувається не тільки при участі КРФ-41 і вазопресин-продукуючих нейронів ПВЯ, але і за рахунок інших кортикотропін-релізінг-факторів, а також інших пулів КРФ-41 [68, 71]. Про різну фізіологічну роль КРФ і ангіотензину II в регуляції секреції АКТГ свідчить також різний характер впливу стресу і адреналектомії на КРФ- і ангіотензинові рецептори в ПВЯ, субфорнікальному органі і аденогіпофізі щурів [32].

Отже, ангіотензинова система структур мозку відіграє кортикоїдозалежну модулюючу роль в регуляції кортикотропної функції і ця роль може бути фізіологічно ваговою за умов розвитку стрес-реакцій та в адаптації організму до низки екстремальних станів. Зміни активності АС в гіпоталамусі, лімбічних структурах мозку і гіпофізі за умов значного підвищення рівня кортикостероїдів в організмі, що виникають при різних патологічних процесах і дії сильних стресорів, можуть бути важливими чинниками порушення механізмів регуляції ГГНС та важливою складовою нейропатогенетичної основи виникнення хвороби і синдрому Іценка-Кушинга та інших захворювань.

Література

1. Реттінг Р., Ланг Р., Рашер У. Пептиды мозга и регуляция кровяного давления // Успехи физиол. наук. 1983, 14, N3, 98-119.
2. Phillips M. Functions of angiotensin in the central nervous system // Ann. Rev. Physiol. 1987, 49, 413-435.
3. Ganong W., Murakami K. The role of angiotensin II in the regulation of ACTH release // Ann. NY Acad. Sci. 1987, 512, 176-186.
4. Saavedra J. Brain and pituitary angiotensin // Endocr. Rev. 1992, 13, N 2, 329-380.
5. Zhu D., Moriguchi A., Higari J., Ogihara T. Central amino acids mediate cardiovascular response to angiotensin II in the rat // Brain Res. Bull. 1998, 45, N 2, 189-197.
6. Richard R., Bryan S. Functional intracellular renin-angiotensin system may exist in multiple tissues // Clin. Exp. Hypertens. 1984, A6, N 10-11, 1739-1742.
7. Gupta P., Francosaens R., Mulrow P. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin- and potassium-stimulated aldosterone secretion // Hypertension. 1995, 25, N 3, 443-448.

8. Danser A., Vankesteren C., Bax W., Tavenier M. et al. Prorenin, renin, angiotensinogen, and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts // Evidence for renin binding *Circulation*. 1997, 96, N 1, 220-226.
9. Yoshimura Y. The ovarian renin-angiotensin system in reproductive physiology // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1997, 18, N 3, 247-291.
10. Bickerton R., Bucrley, J. Evidence for a central mechanism in angiotensin-induced hypertension // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1961, 106, 834-836.
11. Fisher-Ferraro C., Nahmod V., Goldstein D., Finkelman S. Angiotensin and renin in rat and dog brain // *J. Exper. Med.* 1971, 133, 353-361.
12. Ganten D., Marguer-Julio A., Granger P. et al. Renin in dog brain // *Am. J. Physiol.* 1971, 221, 1733-1737.
13. Correa F., Guilhaume S., Saavedra J. Comparative quantification of rat brain and pituitary angiotensin converting enzyme with autoradiographic and enzymatic methods // *Brain Res.* 1991, 515, 215-222.
14. Rowe B., Grove K., Saylor D., Speth R. Discrimination of angiotensin II receptor subtype distribution in the rat brain using nonpeptidic receptor antagonists // *Regul. Peptides*. 1991, 33, N 1, 45-53.
15. Thomas W., Kerr D., Sernia C. Molecular forms of rat angiotensinogen in plasma brain: Identification by isoelectric focusing and immunoblot analysis // *Regul. Peptides*. 1995, 59, N 1, 31-41.
16. Tsutsumi K., Saavedra J. Angiotensin II receptor subtypes in median eminence and basal forebrain areas involved in regulation of pituitary function // *Endocrinology*. 1991, 129, 3001 -3008.
17. Revier C., Brownstein M., Spiess J. et al. In vivo corticotropin releasing factor induced secretion of adrenocorticotropin, B-endorphin and aldosterone // *Endocrinology*. 1982, 110, 272-278.
18. Scholkers B., Jung W., Beker R. et al. Endogenous brain angiotensin II increases arterial blood pressure by stimulation of pituitary hormones and plasma catecholamines // *Exp. Brain Res.* 1982, 4, 178-191.
19. Ramsay D., Keil L., Sharpe M., Shinsako J. Angiotensin II infusion increases vasopressin, ACTH and 11-hydroxycorticosteroid secretion // *Amer. J. Physiol.* 1978, 234, 66-71.
20. Spinedi E., Negro-Vilar A. Angiotensin II and ACTH release: site of action and potency relative to corticotropin releasing factor and vasopressin // *Neuroendocrinology*. 1983, 37, N 6, 446-453.
21. Muracami K., Ganong W. Site at which angiotensin II acts to stimulate ACTH secretion in vivo // *Neuroendocrinology*. 1987, 46, N 3, 231-236.
22. Marson O., Ribeiro A., Tufir S. et al. Inhibition of central angiotensin II conversion by oral captopril // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1981, 14, 73-76.
23. Sobel D., Vagucci A. Angiotensin II mediated ACTH release in rat pituitary cell culture // *Life Sci.* 1982, 30, N 15, 1281-1286
24. Калинська Л.М., Тронько М.Д., Кононенко В.Я., Затовська Т.В. Зміни активності ренін-ангіотензинової системи мозку та функціонального стану гіпофізарно-надниркової системи щурів під впливом каптоприлу // *Фізіол. ж.* 1992, 38, N 1, 3-8.
25. Калинська Л.М. Нейроендокринні функції енкефалінової, калікреїн-кінінової і ангіотензинової систем в умовах гіпер- і гіпокортицизму: Автореф. дис. докт. біол. наук. К., 1997. 48 с.
26. Schoenenberg P., Kehrer P., Muller A., Gaillard R. Angiotensin II potentiates corticotropin-releasing activity of CRF 41 in rat anterior pituitary cells mechanism of action // *Neuroendocrinology*. 1987, 45, N 1, 86-90.
27. Muracami K., Akana S., Dalman M., Ganong W. Corellation between the stress-induced transient increase in corticotropin-releasing hormone content of the median eminence of the hypothalamus and adrenocorticotropic hormone secretion // *Neuroendocrinology*. 1989, 49, N 3, 233-241.
28. Plotsky P. Regulation of corticotropin releasing factor secretion // *Progr. Endocrinol.* 1988, 2, Proc. 8th Int. Congr. Endocrinol., Kyoto-Amsterdam etc. 1988, 891-896.
29. Ferguson A., Donevan S., Papas S., Smith P. Circumventricular structures: CNS sensors of circulating peptides and autonomic control centres // *Endocrinol. Exp.* 1990, 24, N 1-2, 19-27.
30. Sumitomo T., Suda T., Nakato Y. et al. Angiotensin II increases the corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid level in the rat hypothalamus // *Endocrinology*. 1991, 128, N 5, 2248-2252.
31. Aguilera G., Young W.S., Kiss A., Bathia A. Direct regulation of hypothalamic corticotropin releasing hormone neurons by angiotensin II // *Neuroendocrinology*. 1995, 61, 437- 444.
32. Castren E., Saavedra J. Angiotensin II receptors in paraventricular nucleus, subfornical organ, and pituitary gland of hypophysectomized, adrenalectomized, and vasopressin-deficient rats // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1989, 86, N 2, 725 - 729.
33. Peillon F. Paracrine regulation of anterior pituitary hormones by neuropeptides // *Ann. Endocrinol.* 1997, 58, N 1, 31-38.

34. Watanade T., Oki Y., Orth D. Kinetic actions and interactions of arginine vasopressin, angiotensin-II, and oxytocin on adrenocorticotropin secretion by rat anterior pituitary cells in the microperfusion system // *Endocrinology*. 1989, **125**, N 4, 1921-1931.
35. Veltmar A., Culman J., Quvadri F. et al. Involvement of adrenergic and angiotensinergic receptors in the paraventricular nucleus in the angiotensin II induced vasopressin release // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, **263**, N 5, 1253-1260.
36. Klingbeil C., Keil L., Chang D. Role of vasopressin in stimulation of ACTH secretion by angiotensin II in conscious dogs // *Amer. J. Physiol.* 1986, **251**, N 1, 52-57.
37. Buckner F., Chen F., Wade C., Ganong W. Centrally administered inhibitors of the generation and action of angiotensin II do not attenuate the increase in ACTH secretion produced by ether stress in rats // *Neuroendocrinology*. 1986, **42**, N 2, 97-101.
38. Keller-Wood M., Kimura B., Phillips M. Angiotensin II does not alter ACTH responses to hypoglycemia in conscious dogs // *Amer. J. Physiol.* 1987, **252**, N 3, R526-R530.
39. Darlington D., Shinsako J., Dallman M. Medullary lesions eliminate ACTH responses to hypotensive hemorrhage // *Am. J. Physiol.* 1986, **251**, R106-R115.
40. Hasegawa H., Nasjletti K., Masson G. Role of pituitary and adrenals in the regulation of plasma angiotensinogen // *Am. J. Physiol.* 1973, **225**, N 1, 1-7.
41. Oelkers W., Belkien L., Meyland M. Angiotensin II blockade blunts the effect of prolonged ACTH infusion on aldosterone and blood pressure // *Acta endocrinol.* 1984, **105**, N 264, 112-113.
42. Richardson M., Van de Kar L., Brownfield M. Stress-induced renin and corticosterone secretion is mediated by catechol aminergic nerve terminals in the hypothalamic paraventricular nucleus // *Neuroendocrinology*. 1990, **51**, N 3, 320-327.
43. Suzuki H., Handa M., Kondo K., Saruta T. Role of renin-angiotensin system in glucocorticoid hypertension in rats // *Amer. J. Physiol.* 1982, **243**, N 1, E48-E51.
44. Ganesan R., Summers C. Glucocorticoids potentiate the dipsogenic action of angiotensin // *Brain Res.* 1989, **499**, N 1, 121-130.
45. Комиссаренко И.В., Славнов В.Н., Чебан А.К. и др. О патогенезе гипертензивного артериального синдрома при болезни Иценко-Кушинга // *Пробл. эндокринолог.* 1982, **28**, N 6, 28-31.
46. Калинська Л.М., Кононенко В.Я., Комиссаренко І.В. Вивчення ролі ренін-ангіотензинової системи в патогенезі гіпертензивного синдрому при хворобі Іценка-Кушинга і обґрунтування доцільності використання каптоприлу при цій патології // *Доповіді НАН України*. 1995, N 12, 113-116.
47. Духанин А.С., Огурцов С.Н. Влияние гидрокортизона на активность ангиотензинпревращающего фермента в легких крыс // *Пробл. эндокринолог.* 1991, **37**, N 5, 50-51.
48. Dzau V., Herrman H. Hormonal control of angiotensinogen production // *Life Sci.* 1982, **30**, N 7, 577-586.
49. Mendelsohn F., Lloyd C., Kachel C., Funder J. Induction by glycocorticoids of angiotensin-converting enzyme production from bovine endothelial cells in culture and rat lung in vivo // *J. Clin. Invest.* 1982, **70**, N 3, 684-692.
50. Kjos T., Gotoh E., Tkacs N. et al. Neuroendocrine regulation of plasma angiotensinogen // *Endocrinology*. 1991, **129**, N 2, 901-906.
51. Deschepper C., Flaxman M. Glucocorticoid regulation of rat diencephalon angiotensinogen production // *Endocrinology*. 1990, **126**, N 2, 963-970.
52. Wallis C., Printz M. Adrenal regulation of regional brain angiotensinogen content // *Endocrinology*. 1980, **106**, N 1, 337-342.
53. Калинская Л.Н., Кононенко В.Я., Яковлев А.А. Изменение активности ферментов ренин-ангиотензиновой и кининовой систем мозга крыс в условиях адrenaлэктомии и введения гидрокортизона // *Укр. биохим. журн.* 1985, **57**, N 3, 35-40.
54. Kalinyak J., Perlman A. Tissue-specific regulation of angiotensinogen mRNA accumulation by dexamethasone // *J. Biol. Chem.* 1987, **262**, N 1, 460-464.
55. Schelling P., Muller S., Clauser E. Regulation of angiotensinogen in cerebrospinal fluid and plasma of rats // *Amer. J. Physiol.* 1983, **244**, N 4, 466-471.
56. Aguilera G., Kiss A., Luo X. Increased expression of type I angiotensin II receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus following stress and glucocorticoid administration // *J. Neuroendocr.* 1995, **7**, N 10, 775-783.
57. De Nicola A., Seltzer A., Tsutsumi K., Saavedra J. Effects of deoxycorticosterone acetate (DOCA) and aldosterone on sarangiotensin II binding and angiotensin-converting enzyme binding sites in brain // *Cell. Mol. Neurobiol.* 1993, **13**, N 5, 529-539.

58. Friedland J., Silverstein E. Glucocorticosteroid induction of angiotensin converting enzyme in rabbit macrophages // *Cell. Mol. Biol.* 1983, 29, N 1, 85-91.
59. Fishel R., Eisenberg S., Shai S. et al. Glucocorticoids induce angiotensin-converting enzyme expression in vascular smooth muscle // *Hypertension.* 1995, 25, N 3, 343-349.
60. Гомазков О.А. Ангиотензинпревращающий фермент: история и новые идеи // В кн.: *Функциональная биохимия регуляторных пептидов.* М.: Наука, 1992, 59-87.
61. Winer L., Molteni A., Molitch M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on pituitary hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1990, 71, N 1, 256-259.
62. Helmreich D., Watkins L., Deak T. The effect of stressor controllability on stress-induced neuropeptide mRNA expression within the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *J. Neuroendocrinol.* 1999, 11, N 2, 121-128.
63. Cameron V., Espiner E., Nictolls M. et al. Intracerebroventricular captopril reduces plasma ACTH and vasopressin response to hemorrhagic stress // *Life Sci.* 1986, 38, N3, 553-559.
64. Lind R., Swanson L., Sawshenko P. Anatomical evidence that neural circuits related to the subfornical organ contain angiotensin II // *Brain Res. Bull.* 1995, 15, 79-82.
65. Oki Y., Peatman T., Qu Z., Orth D. Effects of intracellular Ca²⁺ depletion and glucocorticoid on stimulated adrenocorticotropin release by rat anterior pituitary cells in a microperfusion system // *Endocrinology.* 1991, 128, N 3, 1589-1596.
66. Филаретов А.А. Гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система: закономерность функционирования // *Физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* 1992, 78, N 12, 53-56.
67. Подвигина Т.Т. Закономерности реагирования гипофизарно-адренокортикальной системы на повторные стрессорные раздражители // *Успехи физиол. наук.* 1998, 29, N 1, 11-22.
68. Jezova D., Ochedalski T., Glickman M. et al. Central corticotropin-releasing hormone receptors modulate hypothalamic-pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity during stress // *Neuroscience.* 1999, 94, N 3, 797-802.
69. Калинская Л.Н. Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на активность калликрейна и содержание калликрейногена в мозге и гипофизе крыс // *Докл. НАН Украины, сер. Б.,* 1993., N 4, 165-168.
70. Luo X., Kiss A., Rabadan-Diehl C., Aguilera G. Regulation of hypothalamic and pituitary corticotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid by adrenalectomy and glucocorticoids // *Endocrinology.* 1995, 136, N 9, 3877-3883.
71. Makara G., Stark E., Kapocs G., Antoni F. Long-term effects of hypothalamic paraventricular lesion on CRF content and stimulated ACTH secretion // *Amer. J. Physiol.* 1986, 250, N 3, 319-324.

Роль ангиотензинов в нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в норме и патологии (обзор)

Л.Н.Калинская

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Обзор посвящен проблеме нейроэндокринных взаимоотношений между гормонами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и ангиотензиновой системой (АС), известной своими сердечно-сосудистыми и эндокринными эффектами. Обобщены результаты исследования роли АС в нейроэндокринной регуляции секреции гормонов ГГНС. Анализируются данные литературы и результаты собственных исследований о характере изменений различных компонентов центральной и периферической АС в условиях стресса, а также гипо- и гиперкортицизма. Особое внимание уделяется АС мозга и гипофиза. Обсуждается вопрос о вовлечении АС в регуляцию кортикотропной функции гипофиза при стрессах и различных нарушениях ГГНС.

Ключевые слова: ангиотензиновая система, ангиотензин II, ангиотензин-превращающий фермент, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, головной мозг, гипоталамус, гипофиз, глюкокортикоиды.

The role of angiotensins in neuroendocrine regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in normal state and disease (a review)

L.M. Kalynska

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The present review is dealing with the problem of neuroendocrine relationships between the hormones of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA) and angiotensin system (AS) known for its cardiovascular and endocrine effects. The results of investigations of the role of AS in neuroendocrine regulation of hormonal secretion by HPPA are summarized. An analysis of literature data and results of own investigations of the character of changes in different links of central and peripheral AS under stress and hypo- and hypercorticoidism are given. A special attention is paid to brain and pituitary AS. The issue of AS involvement in the regulation of pituitary corticotrophic function in the presence of stress and different disorders of HPAA is discussed.

Key words: *angiotensin system, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, brain, hypothalamus, pituitary, glucocorticoids.*

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Е.П.Костюк

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Изменение функции внутриклеточных структур при сахарном диабете является одним из наименее исследованных вопросов современной диабетологии. В обзоре рассматриваются различные аспекты изменений функции одной из наиболее важных для жизнедеятельности клетки органелл – митохондрий. На сегодняшний день установлено, что сахарный диабет может сопровождаться нарушением функции митохондрий как в инсулинчувствительных, так и в инсулинонечувствительных тканях. Вопрос о характере изменений их функции в возбудимых тканях представляет больший интерес из-за возможности развития таких тяжелых осложнений диабета, как нейропатия и кардиомиопатия. При рассмотрении функции этих органелл в патологических состояниях существенными представляются изменения кальциевого цикла митохондрий, так как этот катион является важным как для поддержания жизнедеятельности клетки в целом, так и сохранения ее возбудимости и способности к синаптической передаче сигналов. Обсуждаются механизмы, с помощью которых могут сопрягаться метаболические изменения в митохондриях и изменения кальциевого гомеостаза в клетке при сахарном диабете. Приводятся данные о клиническом значении выявленных изменений функций митохондрий, а также возможности подбора клинических препаратов, регулирующих эти функции.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, митохондрии, оксид азота, аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат, аденозинмонофосфат, инозитолтрифосфат.

Сахарный диабет (СД) является одной из актуальных проблем современной медицины из-за высокой степени инвалидизации больных и вследствие сложности патогенетического лечения его осложнений. Экспериментальное изучение заболевания в этом отношении представляет широкий интерес с точки зрения возможности исследования отдельных патогенетических аспектов их развития и, соответственно, разработки эффективных лечебных препаратов. В последнее время, благодаря достижениям науки стало возможным проведение соответствующих исследований на внутриклеточном уровне при экспериментальном моделировании СД. С этой точки зрения определенный интерес представляет изучение функции митохондрий, регулирующих энергетический статус клетки в физиологических условиях и участвующих в его нарушениях при патологических состояниях.

Митохондрии в физиологических условиях обладают высоким электрохимическим градиентом на внутренней мембране, который создается за счет откачивания протонов в цитозоль. Этот градиент состоит из трансмембранного потенциала $\Delta\psi_m$ и ΔpH , составляет около 200 мВ и обеспечивает поступление катионов, в том числе ионов Ca^{2+} , в дышащие митохондрии [1]. Поступление кальция в митохондрии зависит от внемитохондриального уровня кальция и трансмембранного потенциала и обеспечивается кальциевым унипортером (т.е. структурой, сходной с потенциал-управляемыми каналами, которые переносят Ca^{2+} в митохондриальный матрикс, используя митохондриальный мембранный потенциал) [2, 3]. Митохондрии, в свою очередь, могут принимать участие в модулировании цитозольных кальциевых транзиентов и обуславливать возникновение так называемого mCICR (митохондриальное кальций-индуцированное выделение кальция). Ca^{2+} выводится в цитозоль из

митохондрий против электрохимического градиента с помощью $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника [4] и особых Ca^{2+} -выводящих пор преходящей проницаемости (permeability transition pores – РТР). Предполагается, что обменник является электронейтральным. Активность $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника наиболее высока в клетках возбудимых тканей, в частности, в клетках головного мозга и коры надпочечников, в то время как в тканях печени и почек доминирует активность Na^+/H^+ - и $\text{Ca}^{2+}/2\text{H}^+$ -обменников [5].

Ингибиторами кальциевого унипортера могут выступать такие препараты, как локальные анестетики, гуаниды и диуретики, а для $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника показана возможность ингибирующей роли некоторых кальциевых блокаторов [4]. Поступление Ca^{2+} в митохондрии происходит, как правило, значительно быстрее, чем его вывод обратно в цитозоль, поэтому повышение уровня Ca^{2+} в митохондриях может длиться несколько минут. Такая "структура" кругооборота Ca^{2+} в митохондриях позволяет им быть активными участниками регуляции ряда Ca^{2+} -зависимых обменных процессов, в том числе активации матричных дегидрогеназ (среди них ферменты пируватного комплекса, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, NAD^+ -изоцитратдегидрогеназы), а также АТФ-синтазы. Соответственно, повышение активности ферментов будет способствовать последующему повышению мембранного потенциала митохондрий, а последующее увеличение поступления Ca^{2+} в митохондрии – наоборот, его снижению.

Кальциевый цикл митохондрий тесно сопряжен с функцией ряда цитоплазматических структур, например, с регуляцией выделения нейротрансмиттеров в нейрональных синапсах. При активации инозитолтрифосфатного (InsP_3) пути и соответствующем повышении выделения Ca^{2+} InsP_3 -чувствительным эндоплазматическим ретикулом отмечено одновременное повышение его поглощения митохондриями (в частности, в клетках глии) [6, 7].

Многими исследованиями показано, что кальциевый цикл и процессы образования энергии в митохондриях существенно нарушаются при различных осложнениях сахарного диабета. Это подчеркивается сопряженностью функции митохондрий с такими процессами, как гликолиз, который в физиологических условиях сопровождается повышением поступления ионов Ca^{2+} в клетки различных тканей и последующим повышением их уровня в митохондриях ($[\text{Ca}^{2+}]_m$) [8, 9]. Исследования ряда авторов показали, что снижение активности процессов окислительного фосфорилирования при сахарном диабете связано со снижением поглощения Ca^{2+} митохондриями [2, 10]. У мышей линии db/db отмечено первоначальное усиление процессов гликолиза с последующим их ослаблением [11], что позволяет предположить наличие изменений кругооборота Ca^{2+} при СД II типа, поскольку ряд реакций гликолиза являются Ca^{2+} -зависимыми процессами. Показано, что высокие уровни глюкозы сами по себе могут нарушать кальциевую регуляцию, угнетая активность Ca^{2+} -АТФазы. В мозге животных с аллоксановым диабетом отмечено существенное снижение содержания гликогена; гликогенолиз также является Ca^{2+} -зависимым процессом [12]. Таким образом, можно предположить, что нарушение кальциевого цикла в митохондриях при сахарном диабете может быть взаимосвязано с декомпенсацией диабета (а также развитием кетоацидоза). На взаимосвязь между рН клетки и активностью митохондрий указывает тот факт, что развитие алкалоза способствует усилению вывода Ca^{2+} из митохондрий путем $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника [13]. Это позволяет предположить, что при диабете в процессе развития ацидоза вывод Ca^{2+} из органелл будет, наоборот, существенно замедляться. В свою очередь, изменение мембранного потенциала митохондрий будет усугублять развитие этого заболевания.

Важную роль в функции митохондрий играет также существование на их внутренней мембране АТФ-зависимых калиевых каналов, активность кото-

рых, по данным ряда авторов, взаимосвязана с палмитоил-СоА и способствует окислению жирных кислот. Предполагается, что эти каналы могут участвовать в регуляции объема (осмотического статуса) митохондрий и связанного с ним электронного транспорта. "Сморщенные" митохондрии окисляют субстраты медленно, в то время как "растянутые" – быстро. Изменение их функции может участвовать в развитии диабетической патологии [14].

При исследовании изменений регуляции Ca^{2+} в клетке в процессе развития осложнений диабета в возбудимых тканях выявлено, что электрическая стимуляция клетки снижает поступление Ca^{2+} в митохондрии кардиомиоцитов диабетических животных [3]. Это подтверждается и другими исследованиями, отмечавшими снижение уровня Ca^{2+} в митохондриях миоцитов у животных с миопатиями [15]. С точки зрения этих авторов, именно снижение уровня $[\text{Ca}^{2+}]_m$ при таких заболеваниях является причиной нарушения окисления субстратов в митохондриях. Такеда и соавт. [16] также отмечали нарушение кальций-регулирующей функции эндоплазматического ретикулума и митохондрий в кардиомиоцитах при диабетической кардиопатии, однако без существенных изменений базального уровня Ca^{2+} в цитозоле ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). В то же время, согласно данным большинства авторов, при сахарном диабете отмечается перегрузка клеток Ca^{2+} , в частности, отмечено повышение входа Ca^{2+} в кардиомиоциты при их деполяризации у животных с инсулинонезависимым сахарным диабетом [17].

Есть данные о том, что эффективным субстратом для энергетического баланса клеток может также быть лактат. При декомпенсации диабета повышение уровня лактата в клетке может до определенной степени способствовать усилению процессов окислительного фосфорилирования, следовательно, способствовать улучшению митохондриального кальциевого цикла. Поглощение Ca^{2+} митохондриями может изменяться при изменении коэффициента NADH/NAD^+ , т.е. может быть взаимосвязано с состоянием как гипоксии, так и "псевдогипоксии", характерными для сахарного диабета и, в том числе, с развитием диабетических нейропатий.

Нарушения кальциевого цикла в митохондриях при сахарном диабете отмечаются как в возбудимых, так и в невозбудимых [18] тканях. Вместе с тем, показано, что при недостаточности инсулина митохондрии все еще могут работать как депо для аккумуляции Ca^{2+} ; в частности, это имеет место на более поздних этапах развития диабета при наступающем подавлении активности Ca^{2+} -АТФазы, в норме удаляющей Ca^{2+} из цитозоля.

Изменения уровня Na^+ в клетке также могут быть одним из факторов, причастным к изменениям функции митохондрий при сахарном диабете, приводя к изменениям активности $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника [18].

Избыточная аккумуляция Ca^{2+} митохондриями нарушает синтез АТФ и изменяет соотношение ATP/ADP [1]. Этот процесс может быть тесно связан с процессами избыточного накопления фосфора митохондриями. В его присутствии даже незначительное повышение уровня Ca^{2+} в митохондриях приведет к снижению мембранного потенциала митохондрий и будет способствовать прекращению синтеза АТФ. Значение накопления фосфата заключается в том, что в матриксе вместе с Ca^{2+} будет формироваться осмотически неактивный, но быстро диссоциирующий фосфатный комплекс [1]. При патологических состояниях отмечено изменение коэффициента ADP/O , указывающее на нарушение способности митохондрий использовать O_2 для фосфорилирования АДФ. При сахарном диабете могут отмечаться изменения этого коэффициента, в частности, в клетках печени в состоянии кетоацидоза, а также у аллоксановых животных на ранних стадиях диабета при отсутствии последнего [19-21]. Даже если эти изменения незначительны, у диабетических животных они могут способствовать усилению образования свободных радикалов митохондриями в 4-10 раз [22].

Митохондрии могут продуцировать свободные радикалы вследствие процессов "оксидативного стресса" (т.е. изменения соотношения прооксиданты/антиоксиданты), развивающегося при сахарном диабете. Такая патология является следствием нарушения равновесия образования свободных радикалов и их сквенджеров, усиления процессов перекисного окисления липидов и накопления продуктов их перекисного окисления с последующим повреждением мембран и снижением синтеза АТФ вследствие угнетения митохондриальных дыхательных энзимов [22, 23]. Наличие таких изменений показано, в частности, для крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [23]. По данным некоторых авторов, они могут вести к апоптозу клеток, в том числе нервных [24]. Деполяризация митохондрий, обусловленная входом в них Ca^{2+} , может способствовать аккумуляции свободных радикалов [25]. Эти процессы могут быть общей чертой в развитии ряда патологических симптомов. Как известно, оксид азота может вырабатываться митохондриями; взаимодействие оксида азота со свободными радикалами и образование пероксинитрита может быть одной из причин развития гипералгезии при длительном хроническом (например, воспалительном) повреждении нерва [26]. Однако вопрос о роли синтеза NO при диабете является дискуссионным, так как NO-синтаза в мембране митохондрий нервных клеток локализована с сукцинатдегидрогеназой, и активность ее кальцийзависимой формы может зависеть как от процесса перекисного окисления липидов, так и от изменения уровня Ca^{2+} в митохондриях [27].

Развитие процессов "оксидативного стресса" показано также при болезни Альцгеймера и Хаттингтона. В частности, изолированные из фибробластов митохондрии при болезни Альцгеймера могут аккумулировать больше Ca^{2+} , чем митохондрии пациентов без неврологических заболеваний, и являются более чувствительными к воздействию свободных радикалов. Нарушение в транспорте электронов по дыхательной цепи и снижение способности нейронов к синтезу АТФ показано также при болезни Паркинсона, что также может свидетельствовать о нарушении Ca^{2+} -регулирующей функции митохондрий. Однако следует иметь в виду, что аналогичные процессы могут быть следствием возрастных изменений или длительности заболевания [6, 28].

По данным Меламед-Брук и Рахамимова [29], в физиологических условиях митохондрии участвуют в регуляции выделения нейромедиаторов. Авторы указывали, что вследствие аккумуляции митохондрий в синаптических окончаниях они могут способствовать усилению процессов экзоцитоза, являясь источником выделения Ca^{2+} в цитозоль при ритмическом возбуждении (посттетаническая потенциация). В свою очередь, постсинаптические процессы сопряжены с характером и длительностью воздействия нейромедиаторов; следовательно, изменение режима поглощения Ca^{2+} митохондриями будет существенно влиять на их течение. Соответственно, изменение поглощения Ca^{2+} митохондриями может быть одной из причин развития диабетической полинейропатии. В дополнение к таким нарушениям, при развитии диабетической нейропатии показано снижение интенсивности инозитолтрифосфатного пути и в последующем снижение функции $InsP_3$ -чувствительного эндоплазматического ретикулума, что будет еще более существенно нарушать кальциевый цикл как в клетке, так и в митохондриях при этом осложнении диабета [30].

Как уже указывалось, одной из возможных причин нарушения функций митохондрий при сахарном диабете может быть развитие в них упомянутых выше пор преходящей проницаемости, хотя в последнее время рядом авторов показано, что этот феномен может отмечаться и в норме как один из механизмов выведения Ca^{2+} при перегрузке им митохондрий. Ca^{2+} связывается с участками специальных каналов на внутренней мембране митохондрий, в которых открываются поры размером 3 нм. Открывание этих пор создает возмож-

ность прохождения веществ с молекулярной массой до 1500 дальтон, способствует уменьшению мембранного потенциала и падению протонного градиента митохондрий (соответственно нарушению процессов окислительного фосфорилирования), быстрому выбросу Ca^{2+} и может приводить к существенному нарушению функции клетки, вплоть до развития процессов апоптоза [31]. Эти процессы возникают при ишемическо-реперфузионном повреждении и, в частности, у диабетических животных; они могут быть индуцированы высокими уровнями фосфора, продуктами перекисного окисления липидов и сопровождаться выделением цитохромоксидазы, но угнетаться циклоспорином А и антиоксидантами [32]. Молекулярная структура таких пор остается неясной. Выдвигается предположение, что она включает взаимосвязи с белками наружной мембраны, межмембранными белками и матричным белком циклофилином [33]. Активация преходящей проницаемости может быть причиной существенного усиления обмена кальция между матриксом митохондрий и цитозолем, избыточной траты энергии, а также причиной прямого повреждения их матрикса.

Механизмы, вследствие которых нарушение кальциевого цикла митохондрий заканчивается апоптозом, не до конца понятны. Во всяком случае несомненно, что именно от нормального кругооборота кальция в митохондриях зависит образование энергии в количестве, достаточном для поддержания жизнедеятельности клеток [32].

Определенный интерес при исследовании функции митохондрий занимают генетические мутации, отмечающиеся при сахарном диабете и характеризующиеся точечными и линейными мутациями митохондриальной ДНК (мДНК). Генетические мутации мДНК найдены у 0,5-1,5% больных независимо от типа сахарного диабета, а при тяжелой наследственности их количество возрастает до 10% [34]. Такие мутации могут сопровождаться нарушением митохондриального цикла кальция. Было показано наличие нескольких синдромов, при которых может отмечаться сахарный диабет, характеризующихся точечными и линейными мутациями мДНК, кодирующей отдельные субъединицы дыхательной цепи [35, 36]. К диабету, взаимосвязанному с патологией митохондрий и мутациями в глюкокиназном гене, относят также диабет MODY 2 (аутосомно-доминантная патология). Одним из механизмов патологии митохондрий при этом типе диабета может быть нарушение взаимосвязи гексокиназы (глюкокиназы) и креатинкиназы с внешней мембраной митохондрий. Клонированные клеточные линии, содержащие более 80% мутантных тРНК, обнаруживали разбухшие митохондрии с нарушенным трансмембранным потенциалом и сниженной способностью к захвату глюкозы и ее фосфорилированию по сравнению с другими клеточными линиями, содержащими нормальную тРНК [35, 37]. Следует отметить, что у многих больных с ИНСД и ожирением без точечных мутаций тРНК также выявлены нарушения кальциевого гомеостаза в различных тканях; однако в целом для результатов таких исследований характерна широкая вариабельность [38].

По-видимому, возможное значение мутаций мДНК при диабетической патологии требует дальнейших исследований.

Как следует из вышесказанного, разработка фармакологических препаратов для влияния на нарушения функции митохондрий, в том числе при сахарном диабете, является чрезвычайно актуальной. Наиболее распространенными препаратами, влияющими на процессы, которые протекают в митохондриях, являются антиоксиданты (токоферол) и витамины группы В. Эффективными препаратами являются α -липоевая кислота и ее производные. Показано, что α -липоевая кислота имеет R- и S-энантимеры, из которых только последний образуется эндогенно [39]. В физиологических условиях липоевая кислота является коэнзимом для пируватдегидрогеназы и α -кетоглута-

ратдегидрогеназы; показано, что ее введение может способствовать повышению мембранного потенциала митохондрий и уменьшать явления оксидативного стресса [40].

Наряду с выраженным позитивным влиянием на процессы оксидативного стресса липоевая кислота способствует восстановлению скорости проведения нервных импульсов [41], хотя какие именно механизмы влияния липоевой кислоты имеют значение в этом процессе – однозначно показано не было. Возможно, таким механизмом может быть ее стимулирование образования нейротрофного фактора роста (NGF). Это влияние может заключаться в тонической стимуляции генов, кодирующих выработку NGF (неясно – вследствие рецепторного или пострецепторного эффектов) [42]. Наконец, влияние липоевой кислоты может заключаться, по данным некоторых авторов, в повышении уровня Ca^{2+} и P в митохондриях [43], а также в усилении процессов окисления глюкозы у инсулинрезистентных животных [44].

Таким образом, на сегодняшний день изучение функции митохондрий и изменений кальциевого цикла в них при сахарном диабете и его осложнениях является актуальным и малоизученным вопросом. Дальнейшее изучение различных аспектов такой патологии является несомненно актуальным, особенно при диабетической полинейропатии, для которой отсутствуют эффективные патогенетические методы лечения.

Литература

1. Nicholls D., Budd S. Mitochondria and neuronal glutamate excitotoxicity // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998, **1366**, 97-112.
2. Duchen M.R., Smith P.A., Ashcroft F.M. Substrate-dependent changes in mitochondria function $[Ca^{2+}]_i$ and membrane channels in pancreatic beta cells in culture // *Cardiovascular Res.* 1998, **27**, 1790-1794.
3. Hansford R., Zorov D. Role of mitochondrial calcium transport in the control of substrate oxidation // *Mol. Cel. Bioch.* 1998, **184**, 359-369.
4. Jouaville L.S., Ischas F., Mazat Jean-Pierre. Modulation of cell calcium signals by mitochondria // *Mol. Cel. Bioch.* 1998, **184**, 371-376.
5. Marhl M., Schuster S., Brumen M. Mitochondria as an important factor in the maintenance of constant amplitudes of cytosolic calcium oscillations // *Biophys. Chem.* 1998, **71**, 125-132.
6. Simpson P.B., Russell J.T. Role of mitochondrial Ca^{2+} regulation in neuronal and glial cell signalling // *Brain Res. Rev.* 1998, **26**, 72-81.
7. Gunter T., Buntinas L., Sparagna G., Gunter K. The Ca^{2+} transport mechanisms of mitochondria and Ca^{2+} uptake from physiological-type Ca^{2+} transients // *Bioch. Biophys. Acta*, 1998, **1366**, 5-15.
8. Robb-Gaspers I.D., Burnett P., Rutter G. et al. Integrating cytosolic-calcium signals into mitochondrial metabolic response // *EMBO J.* 1998, **17**, 4987-5000
9. Duchen M. Contributions of mitochondria to animal physiology: from homeostatic sensor to calcium signalling and cell death // *J. Physiol.* 1993, **516** (1), 1-17.
10. Grinblat L., Bedetti C.D., Stoppani A.O. Calcium transport and energy coupling in diabetic liver mitochondria // *Biochem. Lett.* 1998, **17**, 329-335.
11. Shafir E. Diabetes in animals // In: Rifkin H., Porte D. (eds.). *Diabetes Mellitus, Theory and Practice.* 4th ed. New York-Amsterdam-London-Elsevier, 1993, 299-340.
12. Mooradian A. Diabetic complications of the central nervous system // *Endocr. Rev.* 1988, **9**, 346-355.
13. Hoyt K., Reynolds I. Alkalinization prolongs recovery from glutamate-induced increases in intracellular Ca^{2+} concentration by enhancing Ca^{2+} efflux through the mitochondrial Na^+/Ca^{2+} exchanger in cultured rat forebrain neurons // *J. Neurochem.* 1998, **71**, 1051-1058.
14. Yarov-Yarovoy V., Paucek P., Jaburek M., Garlid K. The nucleotide regulator sites on the mitochondrial K_{ATP} channel face in the cytosol // *Bioch. Biophys. Acta.* 1997, **1321**, 128-136.
15. DiLisa F., Fan C-Z., Gambassi G et al. Altered pyruvate dehydrogenase control and mitochondrial free Ca^{2+} in heart of cardiomyopathic hamsters // *Am. J. Physiol.* 1993, **264**, H2188-H2197.
16. Takeda N., Dixon I., Hata T. et al. Sequence of alterations in subcellular organelles during the development in heart dysfunction in diabetes // *Diabetic Res. Clin. Pract.* 1996, **30**, 113-122.

17. Schaffer S.W., Mozzafari M.S., Artman M., Wilson G.L. Basis for myocardial mechanism defects associated with non-insulin-dependent diabetes // *Am. J. Physiol.* 1989, **256**, E25-E30.
18. Hoth M., Fanger C., Lewis J. et al. Mitochondrial regulation of store-operated calcium signaling in T-lymphocytes // *J. Cell Biol.* 1997, **137** (50), 633-649.
19. Hall R.G., Sordahl L.A., Stefko P.L. The effect of insulin on oxydative phosphorylation in normal and diabetic mitochondria // *J. Biol. Chem.* 1960, **235**, 1536-1539.
20. Rogers R.S., Friend W.H., Higgins E.S. Metabolic and mitochondrial disturbances in STZ-treated Sprague-Dawley and Sherman rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1996, **182**, 167-175.
21. Tanaka Y., Konno N., Kako K.J. Mitochondrial dysfunction observed in situ in cardiomyocytes of rats in experimental diabetes // *Cardiovasc. Res.* 1992, **26**, 409-414.
22. Kristal B., Jackson C., Chung H. et al. Defects at center P underlie diabetes-associated mitochondrial dysfunction // *Free Radical Biol. Med.* 1997, **22** (5), 823-833.
23. Ohkuwa T., Sato Y., Naoi M. Hydroxyl radical formation in diabetic rats induced by streptozotocin // *Life Sci.* 1995, **56**(21), 1789-1798.
24. Lipton S., Nicotera P. Calcium, free radicals and excitotoxins in neuronal apoptosis // *Cell Calcium.* 1998, **23** (2/3), 165-171.
25. Dyckens J.A. Isolated cerebral and cerebellar mitochondria produce free radicals when exposed to elevated Ca^{2+} and Na^+ implications in neurodegeneration // *J. Neurochem.* 1994, **63**, 584-591.
26. Khalil Z., Liu T., Helme R. Free radicals contribute to the reduction in the peripheral vascular responses and the maintenance of thermal hyperalgesia in rats with chronic constriction injury // *Pain.* 1999, **79**, 31-37.
27. Giulivi C., Poderoso J., Boveris A. Production of nitric oxide by mitochondria // *J. Biol. Chem.* 1998, **273**(1), 11038-11043.
28. Kumar V., Dunlop M., Richardson J. Mitochondria from Alzgeirmer's fibroblasts show decreased uptake of calcium and increased sensitivity to free radicals // *Life Sci.* 1994, **54**, 1855-1860.
29. Melamed-Book N., Rahamimoff R. The revival of the role of the mitochondrion in the role of transmitter release // *J. Physiol.* 1997, **509**(1), 2.
30. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy // *Diabetes Metabolism Rev.* 1995, **11**(3), 193-225.
31. Kristal B., Matsuda M., Yu B. Abnormalities in mitochondrial permeability transition in diabetic rats // *Biochem. Biophys. Research Com.* 1996, **222**, 519-526.
32. Kristal B., Dubinsky J. Mitochondria permeability transition in the central nervous system: induction by calcium cycling-dependent and independent pathways // *J. Neurochem.* 1997, **69**, 524-539.
33. Zamzami N., Hirsch B., Dallaporta B. et al. Mitochondrial implications in accidental and programmed cell death: apoptosis and necrosis // *J. Bioenerg. Biomembr.* 1994, **29**, 185-193.
34. Acolado J.C., Majid A., Brockington M. et al. Mitochondrial gene deficit in patients with NIDDM // *Diabetologia.* 1994, **37**, 372-376.
35. Gerbitz K.D., Gempel K., Brdiczka D. Mitochondria and Diabetes. Genetic, biochemical, and clinical implications of the cellular energy circuit // *Diabetes.* 1996, **45**, 113-125.
36. Johns D.R. Mitochondrial DNA and disease // *New Engl. J. Med.* 1995, **333**, 638-644.
37. Moudy A.M., Handran S.D., Goldberg M.P. et al. Abnormal calcium homeostasis and mitochondrial polarization in human encephalomyopathy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995, **92**, 729-733.
38. Levy J. Abnormal cell calcium homeostasis in type 2 diabetes mellitus // *Endocrine.* 1999, **10**, 1-6.
39. Nickander K.K., McPhee B.R., Low P.A. et al. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy // *Free Radical Biol. Med.* 1996, **21**, 631-639.
40. Hagen T.M., Ingersoll R.T., Lykkesfeldt J. et al. R- α -lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate // *FASEB J.* 1999, **13**, 411-418.
41. Nagamatsu M., Nickander K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* 1995, **18**, 1160-1167.
42. Garrett N.E., Malcangio M., Dewhurst M. et al. α -Lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support // *Neurosci. Lett.* 1997, **222**, 191-194.
43. Saris N.E., Karjalainen A. Tepleamid derivatives especially benfothiamine as mitochondrial permeability therapeutics // *Biochem. Molec. Biol. Internat.* 1996, **34**, 47-50.

44. Jacob S., Streeper R.S., Fogt D.L. et al. The antioxidant α -lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle // *Diabetes*. 1996, 45, 1024-1029.

Зміни функції мітохондрій при цукровому діабеті (огляд)

О.П. Костюк

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

Зміна функції внутрішньоклітинних структур за наявності цукрового діабету є одним з найменш досліджених питань сучасної діабетології. В огляді розглядаються різні аспекти зміни функції однієї з найважливіших для життєдіяльності клітини органел – мітохондрій. Останнім часом встановлено, що цукровий діабет може супроводжуватися порушенням функції мітохондрій як в інсулінчутливих, так і в інсуліннечутливих тканинах. Найбільшу зацікавленість викликає питання про характер зміни їх функції у збудливих тканинах із-за можливості розвитку таких тяжких ускладнень цукрового діабету, як діабетична нейропатія та кардіоміопатія. При розгляді функції цих органел у патологічних станах суттєвими є зміни кальцієвого циклу мітохондрій, оскільки цей катіон важливий як для підтримання життєдіяльності клітини в цілому, так і для збереження її збудливості та здатності до передачі синаптичних сигналів. Обговорюються механізми, за допомогою яких при цукровому діабеті можуть поєднуватися метаболічні зміни в мітохондріях та зміни кальцієвого гомеостазу в клітині. Наводяться дані щодо клінічного значення виявлених змін функції мітохондрій, а також щодо можливості добору клінічних препаратів для регуляції цих функцій.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична полінейропатія, мітохондрії, оксид азоту, аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат, аденозинмонофосфат, інозитолтрифосфат.

Changes in mitochondria function in diabetes mellitus (a review)

E.P. Kostyuk

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

Changes in the function of intracellular structure in diabetes mellitus are one of the most interesting problems for experimental and clinical diabetology today. In this review different questions of possible changes in the function of mitochondria – one of the most important organelles ensuring cell activity are discussed. Today it is established that diabetes mellitus can be connected with changes in mitochondria both in insulinsensitive and noninsulinsensitive tissues. The issues of the character of changes in function in different excitable tissues is of great interest because of the possibility of development of neuropathy and cardiomyopathy. The problems of calcium homeostasis in mitochondria and the whole cell under pathological conditions is quite important for the cell activity, its excitability and transmission of synaptic signals are the most interesting. Different mechanisms by which metabolic changes in mitochondria and changes of calcium cycle in the cell as a whole are discussed. Possible clinical aspects of the mitochondrial functional changes and the possibility of treatment of such pathology are summarized.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, nitrogen oxide, mitochondria, adenosine triphosphate, adenosine diphosphate, adenosine monophosphate, inositoltriphosphate.

ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА РОЗВИТОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ У ЩУРІВ

*В.В. Полторак, Н.І. Горбенко, О.В. Іванова, М.Ю. Горшунська**

*Український науково-дослідний інститут фармакоterapiї ендокринних захворювань,
61002 Харків; *Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна*

Метформін належить до групи бігуанідних препаратів, які широко застосовують у лікуванні хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЦД), завдяки їх антигіперглікемічним властивостям. На відміну від сульфаніламідів, метформін знижує рівень цукру у крові переважно за рахунок підвищення чутливості печінки та периферичних тканин до інсуліну, не впливаючи на секрецію гормону [1]. Ймовірно, метформін посилює дію інсуліну через такі клітинні механізми, як активація тирозинкінази інсулінового рецептора, глікогенсинтети та прискорення транслокації глюкозних транспортерів (GLUT1 і GLUT4) до плазматичної мембрани [2].

Підвищення чутливості до інсуліну, поліпшення глюкозного та ліпідного профілів під впливом метформіну, без ризику розвитку гіпоглікемії, свідчать про можливість його застосування не тільки для лікування, а також з метою профілактики ІНЦД та/або корекції інсулінорезистентних станів (метаболічний синдром, ожиріння, атеросклероз).

Відомо, що порушення глюкозного гомеостазу через зниження дії інсуліну можуть виникати у хворих без діабету також внаслідок глюкокортикоїдної терапії [3]. Метою роботи було дослідження можливого протективного впливу метформіну щодо розвитку інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 24 щурах-самцях популяції Вістар масою 200-250 г. Інсулінову резистентність відтворювали підшкірним введенням дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 14 діб [4]. Метформін (глюкофаг "Lipha", Франція) застосовували перорально за допомогою зонду в дозі 200 мг/кг протягом 14 діб одночасно з ін'єкціями дексаметазону. Контрольна група отримувала за аналогічною схемою плацебо. Характеристику глюкозного гомеостазу проводили за показниками базальної глікемії, інсулінемії та під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ). Вміст цукру в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора "Ексан-Г" (Литва).

Величини інтегральної глікемії розраховували, складаючи показники в усіх інтервалах дослідження (0, 30, 60, 120 хв) при проведенні ВЧТТГ (3 г/кг) [5]. Базальну інсулінемію оцінювали за допомогою радіоімунологічного методу "подвійних антитіл" з використанням наборів РІО-ІНС-ПГ-¹²⁵I (Білорусь). Чутливість до інсуліну визначали за процентом зниження базальної глікемії через 30 хв після внутрішньочеревного введення гормону (1 Од/кг маси тіла) відносно вихідного рівня [6]. Концентрацію неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у сироватці крові визначали за методом Duncombe [7]. Цифровий матеріал обробляли статистично з використанням параметричного критерія t Стьюдента [8].

Результати та їх обговорення

Після 14-добового введення дексаметазону у щурів, які отримували плацебо, спостерігали суттєве підвищення базальної інсулінемії та зниження чут-

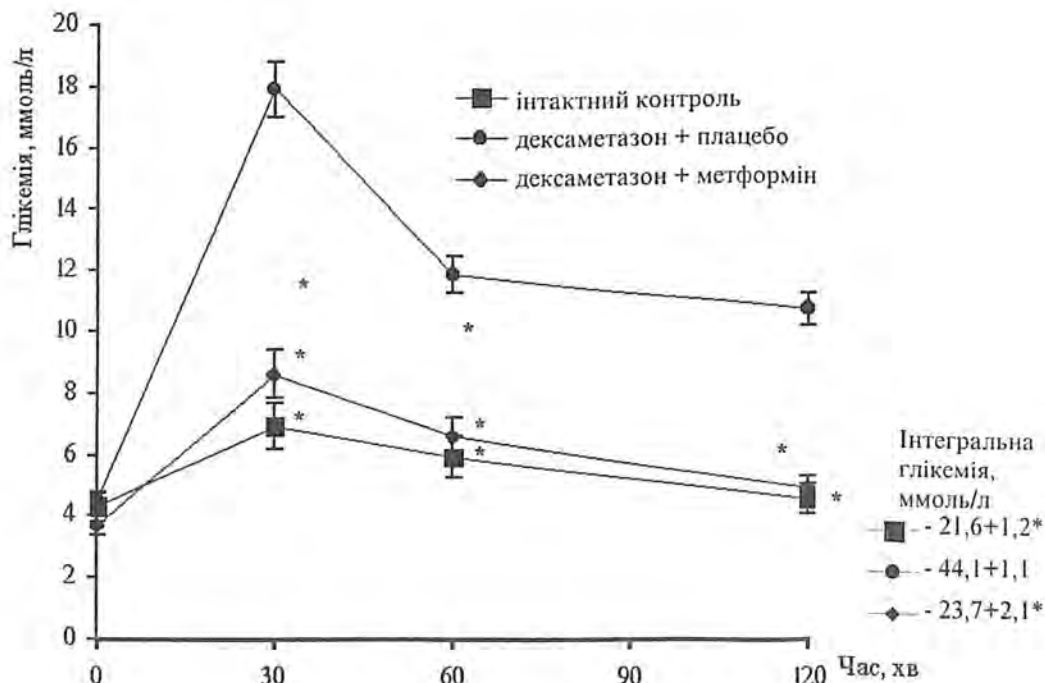
ливості до дії гормону (табл.). Відомо, що застосування дексаметазону призводить до індукції синтезу острівцевого амілоїдного поліпептиду (аміліну) у панкреатичних бета-клітинах [9]. Фізіологічне значення цього гормону ще не до кінця з'ясоване, але його супресивний ефект відносно дії інсуліну в печінці та м'язах передбачає можливу роль у патогенезі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу [10].

Таблиця. Вплив метформіну на показники інсулінорезистентності та вміст НЕЖК у сироватці крові щурів після введення дексаметазону ($X \pm Sx$)

Група тварин	n	Базальна інсулінемія, пмоль/мл	Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %	НЕЖК, ммоль/л
Інтактний контроль	8	81,4±9,7**	41,4±5,0**	0,35±0,04**
Дексаметазон+плацебо	8	130,1±10,5*	21,2±3,7*	0,66±0,09*
Дексаметазон+метформін	8	89,5±9,9**	39,5±4,8**	0,41±0,03**

Примітка. * - вірогідність змін ($P < 0,05$) порівняно з групою "інтактний контроль"; ** - вірогідність змін ($P < 0,05$) порівняно з групою "дексаметазон+плацебо".

Встановлено, що введення метформіну запобігає розвитку інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном. Так, показники базальної інсулінемії та коефіцієнт чутливості до інсуліну у щурів, які отримували вищезначений бігуанід, наближалися до тих, які спостерігали в групі інтактного контролю (табл.). Крім того, при проведенні ВЧТТГ підйом глікемічних кривих через 30, 60 та 120 хв у тварин, які отримували метформін, був достеменно вищим у порівнянні з групою, що одержувала плацебо (мал.). Підтвердженням протективного ефекту метформіну відносно розвитку інтолерантності, індукова-



Мал. Динаміка глікемії під час тесту толерантності до глюкози (3 г/кг маси тіла внутрішньочеревно) у щурів після введення дексаметазону ($X \pm Sx$).

* - Відхилення вірогідне відносно групи "дексаметазон+ плацебо", $P < 0,05$.

ної дексаметазоном, стали також знижені показники інтегральної глікемії, які не відрізнялися від тих, що були визначені в інтактному контролі (мал.).

Важливу роль в погіршенні чутливості периферичних тканин до інсуліну під впливом глюкокортикоїдів відіграють метаболічні порушення, що зумовлені змінами концентрації НЕЖК у сироватці крові [11]. Через цикл Рендла посилення процесів окиснення НЕЖК призводить до погіршення інсулінзалежної утилізації і окиснення глюкози, зменшення синтезу глікогену в м'язах та індукції глюконеогенезу в печінці. Вищеозначені біохімічні зміни обумовлюють головні складові інсулінорезистентності, такі як підвищення продукції глюкози печінкою та зниження периферичної активності інсуліну [12].

Як видно з результатів, що наведені в табл., 14-добове введення дексаметазону спричинило майже дворазове зростання концентрації НЕЖК у сироватці крові щурів, які отримували плацебо. В той же час застосування метформіну запобігало підвищенню даного показника, що підтверджує корегуючий вплив препарату на порушення ліпідного профілю за умов інсулінорезистентності.

Висновки

1. Застосування метформіну (200 мг/кг маси тіла) протягом 14 діб запобігає розвитку інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів, підтвердженням чого є нормалізація базальної інсулінемії, коефіцієнта чутливості до інсуліну та концентрації НЕЖК у сироватці крові.

2. Виявлений протективний ефект метформіну свідчить про перспективність його застосування з метою профілактики та лікування не тільки цукрового діабету 2 типу, але й інсулінорезистентних станів іншого генезу.

Література

1. Perriello G. Mechanisms of metformin action in NIDDM // *Diabetes Metab. Rev.* 1995, 11, Suppl.1, S51-S56.
2. Howlett H.C., Bailey C.J. A risk-benefit assessment of metformin in Type 2 diabetes mellitus // *Drug Safety.* 1999, 20, N 6, 489-503.
3. Vondra K., Kot'atova A., Bendlova B et al. Metformin's beneficial effect on impaired glucoregulation in chronic glucocorticoid therapy // *Diabetologia.* 1999, 42, Suppl.1, A226.
4. Novelli M., Barbera M., Fierabracci V. et al. Effect of the age and dexamethasone treatment on insulin secretion from isolated perfused rat pancreas // *Diabetologia.* 1996, Supl.1, A124.
5. Coupland R., Davidson J., Lazarow A. An index of diabetes in the rats as determined by use of the glucose tolerance test // *Anat. Res.* 1956, 124, p. 394.
6. Akinmokun A., Selby P., Ramaiya K. et al. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp // *Diabet. Med.* 1992, 9, №5, 432-437.
7. Dumcombe W.C. The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids // *Biochem. J.* 1963, 188, №1, 7-10.
8. Плохинский Н.А. Математические методы в биологии. М.: Изд-во МГУ, 1978. 285 с.
9. Mulder H., Ahren B., Stridsberg M., Sundler F. Non-parallelism of islet amiloid polypeptide (amilin) and insulin gene expression in rat islets following dexamethasone treatment // *Diabetologia.* 1995, 38, №4, 395-402.
10. Degano P., Silvestre R., Salas M. et al. Amilin inhibits glucose-induced insulin secretion in a dose-dependent manner // *Regul. Pept.* 1993, 43, N 2, 91-96.
11. Prato S.D., Marchetto S., Pipitone A. et al. Metformin and free fatty acid metabolism // *Diab. Metab. Rev.* 1995, 11, Suppl.1, S33-S43.
12. Randle P.J., Priestman A., Mistry S. et al. Mechanism modifying glucose oxidation in diabetes mellitus // *Diabetologia.* 1994, 37, Suppl. 2, S155-S161.

Висловлюємо вдячність фірмі "Lipha" (Франція) за надання препарату "Глюкофог" для експериментальних досліджень.

ВПЛИВ ВІЛОЗЕНУ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У СЕЛЕЗІНЦІ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Л.М. Бикова, Л.І.Онищенко, Д.С.Сидоренко

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна

Відомо, що процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграють важливу роль у радіаційних пошкодженнях організму. Опромінення провокує генерацію активних форм кисню (супероксидного і гідроксильного радикалів, перекису водню, синглетного кисню). Утворені хімічно активні вільні радикали та їх продукти спроможні посилювати перекисне окиснення ліпідів у мембранах клітин, в тому числі лімфоцитів селезінки [1-3]. Інтенсивність процесів ПОЛ значною мірою залежить від потужності дози, чутливості даного організму до дії радіації та терміну після опромінення.

Разом з тим, в організмі функціонує антиоксидантна система, яка запобігає руйнівній дії продуктів перекисного окиснення ліпідів на мембрани та інші структурні елементи клітин. Яскраво виражену антиоксидантну активність проявляють ряд гуморальних чинників, в тому числі катехоламіни та глюкокортикоїди. Що стосується гормонів загрудинної залози, то вони в цьому аспекті майже не вивчалися. Наявні нечисельні дані літератури вказують на здатність гормонів загрудинної залози впливати на активацію ПОЛ в лімфоїдних органах щурів у процесі розвитку гуморальної імунної відповіді [4] та при стресі [5]. Аналізуючи ці дані літератури можна думати, що імуномодулятори взагалі, і вілозен зокрема, можуть значною мірою впливати на перебіг ПОЛ в органах лімфоїдної системи організму за умов опромінення. Тому метою даної роботи було дослідити ПОЛ в лімфоцитах селезінки опромінених щурів та вплив на цей процес імуномодуляторів – вілозену та його складових – непептидного та олігопептидного чинників (НЧ, ОЧ). Вілозен, який був отриманий в Інституті ендокринології та обміну речовин, є небілковим низькомолекулярним препаратом, виділеним із загрудинної залози великої рога-тої худоби [6].

Досліди проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 120-140 г при одномоментному опроміненні рентгенівськими променями в дозі 6 Гр. Процеси ПОЛ вивчали в гомогенатах селезінки за вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ [7]. Вілозен вводили щурам протягом трьох днів за 12 діб до опромінення (одна група тварин) чи протягом трьох днів після опромінення (друга група тварин) в дозі 200 мкг/100 г маси тварин. Непептидний та олігопептидний чинники тимуса вводили щурам протягом трьох днів після опромінення в дозі 10 мкг/100 г маси тварин.

Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що вілозен, введений щурам до опромінення, зменшує вміст ТБК-активних продуктів в селезінці щурів в 1,2 рази, тоді як вілозен, введений після опромінення, не знижує, а навпаки, дещо активує нагромадження цих продуктів у селезінці опромінених щурів (табл.1). Складові частини вілозену – НЧ та ОЧ – діють на ПОЛ по-різному.

Так, НЧ, який має мітогенні властивості щодо зрілої кортизонрезистентної популяції тимоцитів, підвищує вміст ТБК-активних продуктів у селезінці

Таблиця 1. Вплив вілозену на вміст малонового діальдегіду у селезінці опромінених щурів

№ n/n	Групи тварин	Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка	P
1	Інтактні щури (n=8)	6,6±0,2	
2	Опромінені щури (n=8)	10,8±0,4	P _{1,2} <0,001
3	Щури, які одержували вілозен до опромінення (n=8)	9,2±0,1	P _{2,3} <0,01
4	Щури, які одержували вілозен після опромінення (n=10)	12,5±0,5	P _{2,4} <0,02

Таблиця 2. Вплив пептидного та олігопептидного чинників тимуса на вміст малонового діальдегіду у селезінці опромінених щурів

№ n/n	Групи тварин	Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка	P
1	Інтактні щури (n=8)	6,6±0,2	
2	Опромінені щури (n=8)	10,8±0,4	P _{1,2} <0,001
3	Щури, які одержували НЧ (n=9)	12,8±0,5	P _{2,3} <0,02
4	Щури, які одержували ОЧ (n=9)	10,5±0,2	

опромінених щурів (табл. 2). Активацію ПОЛ в цьому випадку можна пояснити тим, що НЧ спричиняє проліферацію саме тієї популяції клітин, що стійка до опромінення (зрілі кортизонрезистентні лімфоцити) [8]. А як відомо, процеси проліферації лімфоцитів супроводжуються активацією ПОЛ в органах лімфоїдної системи [9, 10].

Щодо ОЧ – диференціюючого фактора, об'єктом дії якого є незрілі тимоцити [11], то він ніяк не вплинув на ПОЛ у селезінці опромінених щурів. Можна думати, що значна частина клітин, які є мішенню для цього чинника, загинула під час опромінення.

Таким чином, вілозен, введений щурам саме до опромінення, запобігає активації процесів ПОЛ у селезінці опромінених щурів, тобто проявляє антиоксидантний ефект.

Вілозен, введений щурам після опромінення, завдяки наявності в його складі НЧ, викликає проліферацію зрілих кортизонрезистентних лімфоцитів, що супроводжується активацією процесів ПОЛ у селезінці, і тому в таких умовах експерименту не виявляється антиоксидантний ефект вілозену.

Література

- Афонина Г.Б., Русин Е.В. О структурном антиоксиданте лимфоцитов // Доп. НАН України. 1997, №9, 179-183.
- Афонина Г.Б., Бордонос В.Г. Роль свободнорадикального окисления липидов мембран лимфоцитов в развитии иммунологической недостаточности и ее коррекция альфа-токоферолом // Иммунология. 1990, №5, 33-35.
- Пархомец Т.И., Слатвинская Е.А., Ручко М.В., Кучеренко И.Е. Перекисное окисление липидов лимфоцитов селезенки и тимоцитов крыс при воздействии рентгеновского облучения (0,5 – 1,0 Гр) // Укр.биохим. журн. 1991, 63, №4, 107-110.
- Лукашова Р.Г., Малижев В.А., Барабой В.А., Чеботарьов В.Ф. Вплив гормонів тимуса на активацію перекисного окислення ліпідів у лімфоїдних органах щурів у процесі розвитку гуморальної імунної відповіді // Доп. АН УРСР, сер.Б. 1989, №9, 62-65.
- Чеботарьов В.Ф., Лукашова Р.Г., Барабой В.А. та ін. Перекисне окислення ліпідів в лімфоїдних органах мишей і щурів при введенні гормональних факторів тимуса в нормі і при стресі // Доп. АН УРСР, сер.Б. 1990, №2, 62-66.

6. Безверщенко І.А., Бикова Л.М., Бойко М.Г. та ін. Вілозен в експерименті та клініці // Ендокринологія. 1996, 1, N1, 105-109.
7. Brogan W.C., Miles P.R., Colby H. Lipid peroxidation in adrenal and testicular microsomes // Environ. Health Perspect. 1981, 38, 105-110.
8. Безверщенко І.А., Премислов В.Х., Селішева М.Ю., Бойко М.Г. Роль системи мітогенний чипчик тимусу - гіпоксантин в регуляції проліферації зрілих тимоцитів мишей та щурів // Укр. біохім. журн. 1994, 66, N2, 89-91.
9. Bendich A. Role of antioxidant in maintenance of immune functions // Balz. Frei. Ed. Natural antioxidants in human health and disease. New York, London, Tokyo: Acad. Press. 1994, 447-467.
10. Барабой В.А., Гриневич Ю.А., Малыжев В.А., Лукашова Р.Г. Взаимосвязь кинетики перекисного окисления липидов сыворотки крови лабораторных животных и кинетики иммунного ответа на введение эритроцитов барана // Докл. АН УССР, сер.Б. 1989, N7, 57-59.
11. Безверщенко І.А., Кравчук Г.П. Применение иммобилизованных зуглобулинов для получения низкомолекулярного фактора тимуса, ускоряющего дифференцировку Т-лимфоцитов // Докл. АН УССР, сер. Б. 1979, N5, 369-371.

ІШЕМІЧНА ДІАБЕТИЧНА СТОПА

Б.О.Зелінський, Н.Б.Зелінська

Вінницький державний медичний університет, 21100 Вінниця; Обласний клінічний ендокринологічний диспансер, 21010 Вінниця, Україна

Діабетична стопа є однією із провідних причин ранньої інвалідності і смертності хворих на цукровий діабет. Ампутація ніг внаслідок гангрени при цукровому діабеті проводиться у 15 разів частіше, ніж у загальній популяції і пов'язана як з порушенням гемоциркуляції при облітеруючому атеросклерозі, діабетичній ангіопатії, так і з глибокими гнійно-запальними процесами стопи: абсцесами, флегмонами, остеомієлітом, газовою гангреною. Частіше розвиток діабетичної стопи зумовлений ішемією і нейротрофічними інфікованими процесами. Ураження периферичних судин є одним з провідних чинників, що визначають тяжкість перебігу цукрового діабету, ранню інвалідність хворих. Діабетична ангіопатія, облітеруючий атеросклероз магістральних артерій, поєднання ангіопатії та атеросклерозу – ось головні причини ішемічної стопи, які тою чи іншою мірою завжди присутні при будь-якій діабетичній виразці.

Окрім того, патологія судин ніг може бути пов'язана з артеріосклерозом (гіалінізація tunica media), склерозом Менкеберга (кальцифікація tunica media), хворобою Бюргера (потовщення базальних мембран капілярів та вен, що спостерігається у курців).

Слід підкреслити умовність розподілу ангіопатій на мікро- та макроангіопатії. Можна говорити лише про перевагу процесу у кожному конкретному випадку. Також не рівнозначні поняття “макроангіопатія” та “атеросклероз”, оскільки це різні процеси, хоча і мають деякі спільні риси.

Діагностика. Розрізняють атеросклероз як наслідок первинної, сімейної дисліпопротеїдемії, і вторинний, що виникає при ряді захворювань, в тому числі при цукровому діабеті, порушенні толерантності до глюкози. Може бути атеросклероз внаслідок комбінації первинної та вторинної дисліпопротеїдемії. Патогенез атеросклерозу при цукровому діабеті залежить від типу цукрового діабету. Відомо, що особливо рано виникає атеросклероз при II типі цукрового діабету, що характеризується IV типом дисліпопротеїдемії, при якому поряд зі збільшенням у крові ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) відмічається зниження ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), в той час як при I типі цукрового діабету визначається лише II Б тип дисліпопротеїдемії (збільшення ЛПДНГ, ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) при нормальному або збільшеному рівні ЛПВГ – важливого антиатерогенного чинника). Цукровий діабет II типу призводить до раннього розвитку атеросклерозу або прогресування його у осіб старшого та похилого віку, у яких є сімейна, первинна гіперліпопротеїдемія і, відповідно, атеросклероз, в той же час як діабетична ангіопатія у таких хворих значно менше виражена, повільніше прогресує, ніж у хворих I типом захворювання.

Примітка.

Деякі положення лекції є дискусійними, рекомендації з лікування обґрунтовані особистим досвідом авторів.

Характерним для діабетичної ангіопатії є її системність, причому процес спочатку локалізується переважно в дрібних судинах, капілярах, венулах, дрібних венах, розповсюджується проксимально, залучає до процесу артерії м'язового типу (артерії стопи, гомілки, стегнові артерії), надалі – і більш великі – аорту та її гілки. На відміну від діабетичної ангіопатії (макроангіопатії) та атеросклерозу як наслідку цукрового діабету (вторинної гіперліпопротеїдемії), при первинному, сімейному атеросклерозі процес спочатку уражає окремі ділянки (сегменти) артерій еластичного типу (аорту та її гілки), коронарні, церебральні артерії, потім розповсюджується дистально аж до стегнової артерії та артерій гомілки. Знання цих особливостей ураження судин дуже важливе для використання різних методів обстеження, визначення причини некротичних змін ступень та з'ясування тактики лікування. Наявність у хворих діабетичної ангіопатії та атеросклерозу ніг з визначенням, по можливості, локалізації відображається в діагнозі.

Слід відзначити спільність деяких симптомів, пов'язаних з ураженням судин незалежно від їх локалізації, що пояснюється, у першу чергу, порушенням оксигенації тканин, їх ішемією.

Найбільш раннім симптомом дистальної ангіопатії та атеросклерозу судин ніг є м'язова слабкість при звичайній ходьбі, мерзлякуватість ніг, зрідка – біль у ногах при ходьбі, що більше пов'язане з атеросклеротичним процесом магістральних артерій. Проте при цукровому діабеті рідко бувають характерні болі у ногах при ходьбі, що властиве облітеруючому ендартеріїту, атеросклерозу, особливо при ангіопатії, яка поєднується, як правило, з нейропатією і пов'язана зі зниженням больової чутливості. Ступні, особливо пальці, бліді, інколи ціанотичні, на доток холодні, м'язи ступень, гомілок нерідко атрофічні. Відмічається порушення трофіки шкіри, особливо при наявності дистальної вегетативної нейропатії, її потоншення, лущення, гіперкератоз, тріщини на поверхні підошви п'ят та інших ділянок; нігті тьмяні, кришаться. У виражених випадках захворювання пульсація тильної артерії стопи та задньогомілкової артерії слабка або відсутня, проте нормальна пульсація артерії стопи не виключає ангіопатію, особливо на її початковій стадії, коли до процесу залучаються переважно дрібні судини. Обов'язковою є пальпація судин не тільки *a.dorsalis pedis*, а і *a.tibialis posterior*, оскільки у хворого може бути аномалія будови тильної артерії стопи і ослаблена або відсутня її пульсація може призвести до невірної діагнозу. Також потрібно визначати пульсацію *a.poplitea* та *a.femoralis*, прослухати останні на всьому протязі (наявність систолічного шуму свідчить про наявність звуження). При значній ішемії може виникати некроз дистальних ділянок стопи, в першу чергу, кінцевих фаланг пальців, з розвитком сухої гангрени, яка з приєднанням інфекції може перетворитись на вологу з характерною для неї симптоматикою (ішемічна гангренозна стопа).

Низка тестів підтверджує ішемічний характер ураження ніг: вимірювання температури шкіри, тест наповнення капілярів, підйомний тест.

Ішемічний характер ураження ступень підтверджується даними додаткових досліджень, зокрема, визначенням напруги кисню в тканинах методом полярографії, а також оксигенації (оксигемоглобіну) методом транскутанної оксиметрії, тетраполярною та інтегральною реовазографією, дистанційною або контактною термографією, доплерографією, ангіографією. Важливого значення при цьому набувають функціональні проби (з фізичним навантаженням, нітрогліцерином, но-шпою), які дозволяють діагностувати ранні стадії судинної патології при вихідній нормальній РВГ, диференціювати функціональні зміни судин від органічних, а також визначати тип судинних порушень – перевага вазоконстрикції або вазодилатації, ступінь розвитку колатерального кровообігу, що важливо для визначення тактики лікування, вибору лікарських препаратів та прогнозу.

При першому ступені ішемії пульсове кровонаповнення ступень зменшується до 20%, при другому – на 20-40%, третьому – на 60-70%, четвертому – більше, ніж на 70%; пульсове кровонаповнення гомілок зменшується при III-IV ступені ішемії.

При застосуванні фізичного навантаження (велоергометрія, ходьба) приріст кровотоку у здорових збільшується у 5-8 разів, у хворих з діабетичною ангіопатією – значно знижується (в залежності від ступеня ураження). Проба з фізичним навантаженням особливо корисна для діагностики ангіопатій (атеросклерозу артерій) кінцівок за нормальної у спокої РВГ. З медикаментозних проб перевагу слід надати но-шпі, папаверину, які не впливають на загальну гемодинаміку. Записується РВГ ступні та гомілки до та після внутрішньовенного введення 2 мл но-шпи або папаверину (через 10, 15 та 30 хв). У нормі введення препаратів викликає значне збільшення пульсового кровообігу судин. При органічних змінах судин ніг кровонаповнення суттєво не змінюється.

Оцінка РВГ після введення міолітиків важлива також для вирішення питання про доцільність лікування препаратами цієї групи. Використання для цього нітрогліцерину недоцільне, тому що останній спричиняє депонування крові у венозній системі, зменшує приплив крові до серця і, відповідно, сприяє зменшенню серцевого викиду і пульсового кровонаповнення судин. Така реакція особливо часто виникає при атеросклерозі, наявності ішемічної хвороби судин, у осіб похилого віку.

Для оцінки стану магістральних артерій ніг (стегна, гомілки) застосовується визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі (в м/с). При ригідності стінки артерії (артеріосклерозі, медіокальцинозі), її функціональному спазмі (при поєднанні цукрового діабету та гіпертонічної хвороби) швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) збільшена, при зниженні тонусу – зменшена. ШРПХ може бути різко уповільнена на ділянці нижче облітерації магістральної артерії при її атеросклерозі. У нормі ШРПХ в артерії стегна складає в середньому $9,3 \pm 0,4$ м/с, гомілки – $11,73 \pm 0,44$ м/с, стопи – $4,73 \pm 0,35$ м/с, стегна та гомілки – $10,77 \pm 0,25$ м/с при коефіцієнті варіації близько 20%. Інформативним показником стану кровообігу в ногах є термографія, яка дає можливість отримати “картину” температури стопи, гомілки в залежності від стану кровотоку та гемоциркуляції на рівні капілярів. Допплерографія дозволяє оцінити ступінь ішемії, для чого визначається величина систолічного артеріального тиску у плечовій артерії та артерії ноги (a.tibialis) з вирахуванням щиколотко-плечового або ішемічного індексу. У нормі він дорівнює або більший, ніж 1, при ішемії ніг – знижується. Ступінь зменшення щиколотко-плечового індексу (ЩПІ) дозволяє не тільки оцінити ступінь ішемії, але й прогнозувати (при зменшенні його до 0,7 заживлення ран можливе, при 0,5 та нижче – прогноз несприятливий).

Величина щиколотко-плечового індексу дозволяє визначити стадії артеріальної недостатності (по Fontain):

I – асимптоматична – ЩПІ більший 0,8;

II А – поперемінний біль в ногах, кульгавість при швидкій ходьбі – ЩПІ 0,8-0,5;

II Б – поперемінний біль в ногах, кульгавість при звичайній ходьбі – ЩПІ дорівнює або більший 0,3 і менший 0,5;

III – біль у спокої – ЩПІ менший 0,3;

IV – гангрена – ЩПІ менший 0,2.

При наявності обмеженого атеросклеротичного процесу та одиночній оклюзії (що може бути при облітеруєчому атеросклерозі магістральних судин), нормальному ЩПІ для діагностики використовується стрес-тест, для чого визначається ЩПІ у спокої та зразу ж після навантаження (хворий ходить протя-

гом 4 хв або до виникнення болю в ногах – менше 4 хв), а в подальшому – через кожну хвилину до тих пір, поки індекс не повернеться до вихідного (в нормі – через 1 хв).

Для визначення локалізації атеросклеротичного процесу, місця звуження артерії при облітеруючому атеросклерозі використовується доплерографія та ангіографія. Диференціальна діагностика характеру ураження судин ніг (діабетична ангіопатія, атеросклероз артерій ніг як один із проявів атеросклерозу при первинній дисліпопротеїдемії, поєднане ураження судин ніг – ангіопатія та атеросклероз) має принципово важливе значення, бо визначає тактику лікування та прогноз.

У визначенні характеру патологічного процесу слід враховувати ряд факторів. Відомо, що атеросклероз у хворих на цукровий діабет виникає раніше, більш швидко прогресує, ніж у осіб загальної популяції. Разом з тим, атеросклероз, ішемічна хвороба серця як прояв стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій є фактором підвищеного ризику виникнення цукрового діабету. У зв'язку з цим виникають певні труднощі у діагностиці судинних уражень ніг у хворих на цукровий діабет старшого віку. Нерідко будь-яка гангрена у хворого на цукровий діабет розцінюється як прояв діабетичної ангіопатії і трактується як діабетична стопа, що визначає нерідко помилкову тактику лікування.

Важливе значення у діагностиці має анамнез захворювання. Біль у ногах при ходьбі (поперемінна кульгавість), коротка тривалість цукрового діабету (2-5 років) у осіб старшого і особливо похилого віку, наявність ознак атеросклерозу іншої локалізації (аорти, коронарних, церебральних артерій), відсутність даних за мікроангіопатію (ретинопатію) або лише її початкові прояви, значне порушення ліпідного обміну, різке ослаблення або відсутність пульсації підколінної і особливо стегнової артерії, її асиметричність на обох ногах, нерідко систолічна артеріальна гіпертензія, моносегментарна оклюзія проксимальної артерії, її асиметричність, часто збережений колатеральний кровообіг (менше залучаються середні та дрібні артерії м'язового типу), нормальний або знижений венозний тиск у стопах, накінець, велика розповсюджена гангрена стопи та гомілки – все це свідчить про атеросклеротичне ураження артерій ніг. В діагностиці причин ішемічної стопи слід ширше використовувати доплерографію, при необхідності – ангіографію, яка дозволяє визначити локалізацію процесу.

Молодий вік (до 40-50 років), більша тривалість захворювання цукровим діабетом, наявність симптомів діабетичної мікроангіопатії (ретинопатії, нефропатії), відсутність клінічних та електрокардіографічних проявів ІХС (стенозуючого коронаросклерозу), патології церебральних судин (ішемічних порушень), атеросклерозу сонних артерій (за даними доплерографії), збереження або ослаблення пульсації підколінної артерії, нормальна пульсація стегнової артерії, симетричність ураження судин, залучення до процесу середніх та дрібних артерій ніг, обмежена гангрена ділянки стопи, пальців (пальця) свідчать про діабетичний характер ураження судин ніг, про діабетичну ішемічну стопу. У випадку, коли у хворого є симптоми як атеросклерозу (аорти, коронарних артерій, стегнових артерій або загальної здухвинної артерії), так і діабетичної мікроангіопатії (ретинопатії II-III стадії, нефропатії), мова йде про діабето-склеротичну ішемічну стопу. Таким чином, ішемічна стопа у хворих цукровим діабетом може бути спричинена:

1. Облітеруючим атеросклерозом магістральних артерій (атеросклеротична ішемічна недіабетична стопа).
2. Діабетичною ангіопатією (мікро-, макроангіопатією – діабетична ішемічна стопа).
3. Діабето-склеротичним ураженням судин (діабето-склеротична ішемічна стопа).

Крім того, у хворих на цукровий діабет нерідко виникають гнійно-запальні процеси на ступні, обумовлені нейропатією, ушкодженням цілісності шкіри, інфікованістю, розповсюдженням процесу на м'язи, кістки. Процес частіше виникає на підошві, нерідко – на поверхні стопи, п'яти (на місці травми, мозоля та інших ушкоджень шкіри). При цьому ознак ішемії стопи немає, пульсація артерій, кровоплин (за даними доплерографії, реовазографії) – без змін, стопа на дотик тепла, нерідко напружена. Такий процес носить назву діабетичної нейротрофічної інфікованої стопи. Може бути поєднання ішемічних змін та нейротрофічних інфікованих процесів. Тактика ведення таких хворих відрізняється від лікування пацієнтів з ішемічною стопою.

Таким чином, в комплекс обстеження хворих на цукровий діабет з наявністю ознак ішемічної стопи (стоп) входить:

1. Анамнез: скарги, їх деталізація, давність цукрового діабету, можлива причина виникнення виразки – травма, натертість, опік та ін., послідовність розвитку симптомів.

2. Огляд стопи: форма стопи, колір шкіри, стан її трофіки, стан м'язів (атрофія), наявність виразок, гангрен, їх локалізація.

3. Пальпація стопи: зміна температури шкіри, пульсація артерії стопи, пульсація підколінної та стегнової артерій обох ніг.

4. Оцінка стану кровообігу на реактивну гіперемію (проба Бурденка, Опеля).

5. Діагностика діабетичної нейропатії як основи інфікованої нейропатії ступні – причини виразкових, гнійно-запальних процесів.

5.1. Оцінка стану чутливої інервації – зниження або збереження температурної, больової, вібраційної чутливості, пропріорецепції.

5.2. Оцінка стану рухової інервації: сухожилльні рефлексії – збережені, знижені, відсутні; м'язова сила – нормальна, ослаблена.

5.3. Оцінка стану автономної інервації: зниження потовиділення, розширення вен тилу стопи, зміна трофіки, структури шкіри.

6. Додаткові обстеження:

- дослідження ліпідного обміну;

- реовазографія (тетраполярна, інтегральна), при необхідності – з функціональними пробами;

- визначення швидкості розповсюдженості пульсової хвилі по окремих сегментах кінцівки;

- черезшкірна оксиметрія;

- доплерографія;

- визначення щиколотко-плечового (ішемічного) індексу;

- термографія (контактна або дистанційна);

- рентгенографія (для діагностики пошкодження кісток стопи);

- ангиографія;

- електрокардіографія (для діагностики можливої ІХС);

- дослідження очного дна, бульбобіомікроскопія (для діагностики діабетичної ангиопатії);

- обстеження нирок.

Лікування. Незалежно від характеру патологічного процесу (ішемічна діабетична, атеросклеротична, діабето-склеротична стопа, нейротрофічне інфіковане ураження), головним лікувальним фактором є максимально можлива компенсація порушеного метаболізму у поєднанні із застосуванням препаратів, що впливають на основні ланцюги патогенезу діабетичної стопи. Головними критеріями компенсації є добрий загальний стан хворого, відсутність будь-яких скарг, що свідчать про цукровий діабет, стабільний перебіг хвороби, відсутність явних та прихованих гіпоглікемій, гепатопатії та відповідні показники глікемії: цукор крові натще не більше 6,1 ммоль/л та через 2 год після

їжі – не більше 8 ммоль/л. При наявності ІХС, артеріальної гіпертензії, у осіб похилого віку, де гіпоглікемічні реакції можуть призвести до гострих ускладнень серцево-судинної патології, виникнення інфаркту міокарда, гіпертонічної кризи, можна обмежитись такими показниками глікемії, як 6,2 ммоль/л натще і не більше 10,0 ммоль/л після їжі. Звичайно, бажана повна компенсація вуглеводного обміну з нормоглікемією та аглюкозурією, однак при неможливості щоденного контролю рівня цукру у крові протягом дня та періодично вночі, досягнення такого стану є ризикованим у зв'язку із загрозою гіпоглікемій.

Критерієм компенсації є також показник ліпідного обміну: доброї – загальний холестерин менше 5,2 ммоль/л, тригліцериди – менше 1,7 ммоль/л, ЛПВГ – більше 1,1 ммоль/л; посередньої компенсації, відповідно, 5,2-6,5 ммоль/л, 1,7-2,2 ммоль/л та 0,9-1,1 ммоль/л.

Дієта повинна бути фізіологічною і забезпечувати необхідні енергозатрати організму, пластичні процеси, містити достатню кількість білка (при наявності патології нирок білок обмежується до 40-60 г на добу), але з обмеженням продуктів, що багаті холестерином (співвідношення насичених, мононенасичених та поліненасичених жирних кислот 1:1:1). В залежності від рівня холестерину кількість жиру повинна бути не більше 20-30% загального калоражу, м'яса – 85-200 г на добу, яєчний жовток виключається або не більше 2 яєць в тиждень, виключаються "тверді" жири, у тому числі вершкове масло. Жир рекомендується тільки рослинний або м'який маргарин. Всі хворі, у яких є некротичні процеси на стопі, незалежно від стану компенсації, повинні бути переведені на інсулін, бажано (при можливості щоденного контролю рівня цукру в крові) з використанням методики функціональної (інтенсифікованої) терапії. Пероральні цукрознижуючі засоби відмінюються. При базисно-болісній інсулінотерапії звичайно інсулін середньої тривалості дії вводиться ввечері перед сном (в 22.00-23.00 – 1/3 добової дози), короткої тривалості – у вигляді монотерапії – перед основними прийомами їжі (перед сніданком, обідом та вечерею) або на тлі інсуліну середньої дії, який вводиться вранці та забезпечує базисну інсулінемію протягом дня. При лабільному перебігу цукрового діабету, неможливості досягнути стабільної глікемії протягом доби, особливо при гангрені, флегмоні, абсцесі та інших гнійних процесах, інсулін короткої дії вводиться дрібніше, по 4-6 Од кожні 3-4 год на тлі динамічного контролю цукру крові, у тому числі вночі, що дозволяє виявити приховані або атипові гіпоглікемії. При відсутності некротичних процесів на стопі і хорошій компенсації пероральними цукрознижуючими препаратами лікування ними може бути продовжене, при цьому у хворих з наявністю патологічних змін у сечі засобом вибору є гліуренорм, що максимально виділяється з організму печінкою. Окрім того, гліуренорм значно менше, ніж інші пероральні цукрознижуючі препарати, особливо хлорпропамід, глібенкламід, спричиняє гіперінсулінемію, гіпоглікемічні реакції, призводить до вторинної сульфамідорезистентності. Хворим на цукровий діабет II типу з ранковими гіперглікеміями та хорошими показниками цукру крові протягом дня рекомендується вводити інсулін середньої тривалості дії увечері перед сном, вдень залишити пероральні препарати. Введений на ніч інсулін пригнічує глікогеноліз і, як наслідок, знижує ранкову гіперглікемію.

Враховуючи, що одним із факторів, який поглиблює декомпенсацію цукрового діабету, є полігіповітаміноз, призначаються вітаміни групи В, природні антиоксиданти – токоферол ацетат, аскорбінова кислота, вітамін А, есенціале парентерально або перорально у достатній дозі.

Оскільки одним з провідних патогенетичних факторів розвитку діабетичної ангіопатії як причини ішемічної стопи є активація поліолового шляху обміну глюкози, застосовується інгібітор ферменту альдозоредуктази – ізоди-

бут, толрестат, статил. Призначаються засоби, які позитивно впливають на ліпідний обмін.

Засобом вибору при цьому є нікотинова кислота та її препарати – компламін, ендурацин, аципімокс, що мають широкий спектр дії – знижують у крові рівень холестерину, тригліцеридів, вільних жирних кислот, гальмують синтез пребета- та бета-ліпопротеїдів, мають антиоксидантну та антикоагулянтну дію – фібринолітичну, дезагрегаційну, зменшують утримання прокоагулянтів, їм властива також судиннорозширююча дія. Однак слід пам'ятати, що препарати нікотинової кислоти підвищують потребу в інсуліні і, як наслідок, необхідна своєчасна корекція дози інсуліну або таблетованих цукрознижуючих засобів. Призначається нікотинова кислота по 0,5 г 3 рази на добу, компламін – по 0,15-0,45 г – 3 рази на добу або 2 мл 10% розчину внутрішньом'язово 1-3 рази на добу, ендурацин (500 мг/добу – 1-ий тиждень, 1000 мг/добу – 2-ий тиждень, 1500 мг/добу – 3-ій тиждень), аципімокс (1,5-2 г/добу). Як гіполіпемічні засоби застосовуються фенофібрат, ліпатин, ципрофібрат, ліпанор (100-200 мг 1 раз на добу), а також ловастатин (мевакор, симвастатин, парвастатин, флувастатин). При цьому слід враховувати необхідність тривалого (роками) вживання останніх, що з урахуванням їх великої вартості не завжди можливе. Для поліпшення ліпідного обміну рекомендуються ліпоева кислота, ліпамід, поліспонін, есенціале (по 2-3 капсули тричі на день або внутрішньовенно 10 мл на фізіологічному розчині), ліпостабіл-форте (по 0,04-0,06 г – 1-2 рази на день після їжі), кокарбоксілаза, яка позитивно впливає на різні обмінні процеси, особливо у поєднанні з анаболічними стероїдами.

Зважаючи на те, що при цукровому діабеті значно активізується окислення ліпідів, знижується антиоксидантний захист, має місце гіпоксія тканин, при ішемічній гангрени, крім природних антиоксидантів, призначаються антигіпоксанти – оліфен (2 мг/кг внутрішньовенно), амтизол (4 мг/кг внутрішньовенно зі швидкістю 30 крап./хв), гістохром (150 мг внутрішньовенно крапельно в 150 мл фізіологічного розчину). Харчовий додаток ейконол (8 г на добу) підвищує чутливість тканин до інсуліну, позитивно впливає на ліпідний обмін, проявляє судиннорозширюючу дію. Для поліпшення білкового обміну призначаються анаболічні стероїди, оротат калію, препарати калію, панангін, аспаркам. Слід враховувати, що панангін при внутрішньовенному введенні за своєю дією на тонус периферичних артерій не поступається но-шпі, нікошпану, не проявляє парадоксальної дії на тонус судин, що нерідко відбувається при введенні інших судиннорозширюючих препаратів.

Враховуючи те, що при цукровому діабеті, як і при атеросклерозі, порушується мікроциркуляція, розвивається гіперкоагуляційний синдром, використовуються препарати, що нормалізуюче впливають на гемореологію. Зокрема, гепарин – по 5000 Од через 6 год внутрішньом'язово або по 10 000 Од двічі на добу, низькомолекулярний гепарин-фраксипарин, який вводиться 1 раз на добу по 75 000 Од під шкіру в жирову основу живота і не потребує постійного контролю згортання крові; сулодексид – по 600 ліпопротеїн-ліпазних Од один раз на добу внутрішньом'язово 5 днів в тиждень з 2-денною перервою, а також інші препарати (еноксипарин, ревапарин, логіпарин, сандопарин та ін.). Використовуються препарати, що активізують мікроциркуляцію, проявляють антиагрегатну, вазоактивну та ангіопротекторну дію: трентал – по 1-2 драже тричі на добу, краще – внутрішньовенно по 100 мг на 250 мл фізіологічного розчину крапельно, повільно (1,5-3 год); агапурин, ралофент – по 1-2 табл. тричі на день, тромбоніл – 0,075-0,1 г за 1 год до їжі тричі на день або 0,5% розчин по 2 мл внутрішньом'язово або внутрішньовенно на реополіглокіні, гемодезі; екадел – 1,8 г/добу; аспірин – 0,25-0,5 г ранком. Перед тим, як призначати антиагрегантні препарати, необхідна обов'язкова консультація окуліста. При наявності свіжих крововиливів у сітківку, в

скловидне тіло вищезгадані препарати протипоказані, тому що можуть сприяти кровотечі.

Враховуючи, що при цукровому діабеті знижена оксигенація тканин (гіпоксія мікроциркуляторна, гемічна, тканева, легенева), при наявності некрозу показане введення унітіолу 5% розчину 5-10 мл внутрішньовенно 3-4 рази на день, поєднуючи його з одночасною оксигенотерапією (барокамера, інтраназальна оксигенація). Підвищує стійкість тканин до гіпоксії солкосерил (12-16 мл внутрішньовенно). При односторонньому ураженні судин солкосерил краще вводити внутрішньоартеріально по 12-16 мл, а при вологій гангрені – по 2 мл внутрішньоартеріально разом з 2 мл компламіну кожні 3 год. Трофічну дію на тканини має гамма-аміномасляна кислота (1% розчин 2 мл внутрішньоартеріально через день), інсулін короткої дії – по 5-10 Од на 10 мл 5% розчину глюкози внутрішньоартеріально раз в 3-5 днів.

При вологій гангрені проводиться дезінтоксикаційна терапія – гемодез, неокмпенсан, реоглюман, розчин Рінгера, переливання плазми крові, обов'язкова антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії (краще ендолімфогенно, внутрішньоартеріально) в сполученні з метронідазолом (при підозрі на анаеробну інфекцію). Вибір антибактеріальних препаратів залежить від визначення чутливості до них бактерій. Для підвищення імунологічної реактивності організму використовується Т-активін, тималін, стафілококовий гаммаглобулін або антистафілококова плазма. При відсутності облітеруючого атеросклерозу, збереженні колатерального кровообігу призначаються засоби, що поліпшують магістральний кровообіг – но-шпа, нікошпан внутрішньоартеріально на 1% розчині новокаїну 10-20 мл раз на 3 дні (5-10 введень). Якщо у хворого є тромбоз магістральних артерій, різке звуження артерій, особливо при гомілково-плечовому індексі, меншому від 0,8, за даними доплерографії, обов'язковим є хірургічне лікування, без якого будь-яка консервативна терапія неефективна, причому не слід зволікати з такою операцією (аортофеморальне шунтування, підшкірна трансламінарна ангіопластика, тромбектомія).

При наявності артеріальної гіпертензії, яка нерідко буває при атеросклерозі і частіше має систолічний характер (сistolічний артеріальний тиск вище 160 мм рт. ст., діастолічний – не вище 90 мм рт. ст.), потрібна обережність у виборі антигіпертензивних засобів (повна нормалізація артеріального тиску при цьому не завжди бажана). Призначення антигіпертензивних препаратів слід проводити під динамічним контролем стану регіональної гемодинаміки за даними реовазографії, доплерографії, а у осіб похилого віку при наявності ішемічної хвороби серця, атеросклерозу центральних артерій, дисциркуляторної енцефалопатії – під контролем електрокардіограми та реоенцефалограми. Необхідне поступове (нешвидко) зниження артеріального тиску при попередньо високому систолічному тиску. Беручи до уваги, що антагоністи кальцію (ніфедипін та ін.) можуть спричинити виникнення набрякості щиколоток (яка може бути і при наявності діабетичної нейропатії), погіршення трофіки тканин, призначення їх обмежене. З антигіпертензивних засобів перевагу слід надати інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, капотен – 12,5-25 мг 2-3 рази на день, еналаприл, ренітек – 5-10 мг 1-2 рази на день, раміприл – 2,5-5 мг 1 раз на день), блокаторам рецепторів ангіотензину II (лазортан, козаар), альфа-блокаторам (адверзутен, уранідин, доксосим), які не впливають на ліпідний обмін та знижують цукор крові.

При значно підвищеному діастолічному артеріальному тиску додатково призначають сечогінні салуретики (гіпотіазид – 12,5 мг щодня зранку, який у такій дозі не впливає на вуглеводний обмін), а також індапамід (арифонд), який має також сечогінну дію, знижує як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск. Потрібна обережність при призначенні діуретиків та бета-ад-

реноблокаторів хворим похилого віку у зв'язку з можливим у них порушенням провідної системи серця (контролювати ЕКГ та частоту серцевих скорочень). Окрім того, бета-адреноблокатори погіршують ліпідний обмін (підвищують рівень тригліцеридів та зменшують холестерин ЛПВГ). Заслугує на увагу в лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет селективний блокатор бета-1-адренорецепторів небілет, який також сприяє ендогенному синтезу в клітинах ендотелія оксиду азоту – важливого судиннорозширюючого чинника, і не впливає на вуглеводний та ліпідний обмін, позитивно діє на серцеву діяльність (підвищує фракцію викиду, знижує кінцевий діастолічний тиск), знижує периферійний судинний опір. Призначається по 1 табл. (5 мг) раз в день. Протипоказані гангліоблокатори, які, впливаючи на системну гемодинаміку і знижуючи артеріальний тиск, зменшують серцевий викид, різко погіршують регіональну гемодинаміку, перфузію кров'ю ділянок кінцівки нижче місця звуження артерій, прискорюють прогресування гангрені.

Таким чином, лікування ішемічних уражень ступень – комплексне і направлене як на нормалізацію обмінних процесів, так і на основні патогенетичні механізми порушення кровообігу, включаючи як магістральні артерії, так і артерії меншого калібру, мікроциркуляторний ланцюжок, гемореологію, транскапілярний обмін. Слід відзначити, що медикаментозне лікування ішемічної стопи рекомендується лише при відсутності некротичних процесів та при ШЦП, більшому від 0,8. При ШЦП, меншому від 0,8, рекомендується реконструктивна судинна операція. У кожному конкретному випадку необхідне детальне обстеження хворого, виділення основних провідних факторів ішемії, виразкових та некротичних процесів, що дає можливість уникнути поліпрагмазії та ускладнюючих дій лікарських препаратів. В кожному випадку ішемічної діабетичної чи атеросклеротичної ступні призначаються найнеобхідніші препарати з урахуванням їх фармакодинаміки і коштів на придбання. Для профілактики розвитку ішемічних порушень стопи важливе значення має максимально можлива компенсація цукрового діабету в залежності від його типу, віку хворого та наявності ускладнень, супутніх захворювань. Необхідний постійний самоконтроль, нормалізація ліпідного обміну, догляд за стопами, виключення паління, щоденне виконання гімнастики для ніг, яка поліпшує кровоплин та сприяє розвитку колатерального кровообігу при появі початкових порушень в магістральних судинах, своєчасне медикаментозне лікування атеросклерозу, ангіопатій.

Ефимов А.С., Скробонская Н.А. и соавторы.
Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.

Цукровий діабет є однією із серйозних медико-соціальних проблем охорони здоров'я практично усіх країн світу. Розповсюдженість діабету у промислово розвинених країнах складає 5-6% і має тенденцію до збільшення. Населення планети старішає. За розрахунками статистиків США, у випадку збільшення середньої тривалості життя до 80 років кількість хворих на II тип діабету буде складати понад 17% всього населення.

Тяжкі пізні ускладнення діабету є причинами низької якості життя, порушення працездатності, інвалідизації і смертності великої кількості хворих на діабет. Це стало підставою висунення багатьох проблем цукрового діабету в ряді країн на рівень державних задач. В Україні у 1999 р. прийнята державна програма "Цукровий діабет", яка спрямована на мобілізацію всіх організаційних засобів з метою поліпшення стану хворих на цукровий діабет.

Протягом останніх років відбулися суттєві зміни у терапії цукрового діабету обох типів, широко впроваджуються численні нові препарати і немедикаментозні методи лікування діабету і його хронічних ускладнень. Загальноприйнята доктрина необхідності жорсткого контролю цукрового діабету – єдиного на сучасному етапі засобу профілактики і регресу діабетичних ангіонейропатій. Досягнення фундаментальних досліджень суттєво розширили уявлення про етіологію і патогенез різних типів діабету, можливості виділення у майбутньому нових підформ захворювання.

Маючи багаторічний клінічний досвід і результати особистих фундаментальних досліджень у галузі діабету, автори аналізують ці основні проблеми клінічної диабетології.

Монографія складається із 20 розділів, 16 із яких присвячені клінічній диабетології. В I розділі викладаються дані з історії цього прадавнього захворювання від перших згадок в єгипетських трактатах до останніх десятиріч, які ознаменувалися створенням і впровадженням людських інсулінів, досконалих автоматизованих засобів контролю діабету і введення інсуліну. Матеріал з інтересом читається і становить пізнавальний інтерес для лікарів і студентів.

В II розділі, присвяченому етіології цукрового діабету, розглядаються сучасні особливості розповсюдження патології, в тому числі в Україні, а також аналізуються тенденції його епідеміології у майбутньому.

У III розділі подається інформація про синтез, секрецію, метаболічні ефекти та механізм дії інсуліну. Окремо розглядається питання про транспорт гормону від клітин підшлункової залози до клітин-мішеней через ендотеліальні клітини. Розділ про механізм дії інсуліну написаний ясно, але, мабуть, дуже спрощено та не включає новітніх досягнень молекулярної біології з цього питання. Розділ IV присвячений питанням етіології та патогенезу цукрового діабету. Слід підкреслити, що в ньому розглянуті найсучасніші погляди з цієї проблематики. В ньому відображені проблеми генетики, метаболізму, синтезу, секреції і ефектів інсуліну, імунологічні фактори при різних формах цукрового діабету. Позитивною рисою розділу є також пильна увага авторів до поліетіологічності цукрового діабету. Загалом розділ відображає сучасні уявлення про етіологію та патогенез захворювання.

Клінічним аспектам диабетології присвячено 16 розділів монографії, викладених доступно, з урахуванням сучасних тенденцій і напрямків трактовки

діагнозу, класифікацій діабету і діабетичних ангіонейропатій. Докладно аналізуються клінічні прояви обох типів діабету і зміни органів і систем. Автори мають великий досвід вивчення діабетичних ангіонейропатій. Цим ускладненням приділене значне місце. В окремий розділ виділено артеріальну гіпертензію при цукровому діабеті. Артеріальна гіпертензія зустрічається більш ніж у половини хворих на цукровий діабет II типу, є одним із тяжких симптомів діабетичної нефропатії, сприяє її прогресуванню. У зв'язку з цим детальний аналіз гіпертензії при діабеті, диференційованої терапії різних її видів цілком виправданий. З урахуванням сучасних можливостей вітчизняної практичної медицини характеризуються діагностика цукрового діабету і діабетичних ангіопатій. Із зауважень, скоріше побажань до цих розділів, слід сказати наступне. Було б доцільно, викладаючи власну класифікацію діабетичних ангіопатій, навести загальноприйняті у світі класифікації ВООЗ. Хоча цілком зрозуміло, що визначення мікроальбумінурії для виявлення початкової стадії нефропатії доступне у наших умовах лише для небагатьох хворих. У пізнавальному плані також можна було б зупинитися на більш тонких методах діагностики діабету на стадії предіабету.

Більша частина монографії присвячена лікуванню діабету і діабетичних ангіонейропатій. Спираючись на власний досвід лікування хворих як I, так і II типом діабету, автори дають оцінку інтенсивній інсулінотерапії і її можливостям в умовах нашої охорони здоров'я. Також детально оцінюється інтенсивна терапія цукрового діабету II типу з рекомендацією своєчасного призначення інсуліну, комбінованої терапії.

В окремий розділ виділено навчання та самоконтроль хворих на цукровий діабет, що підкреслює важливість цього компонента комплексного лікування хворих діабетом, необхідність впровадження його у практику диспансерів, поліклінік та ендокринологічних відділень. Невеликі розділи присвячені цукровому діабету і вагітності, тактиці лікування хворих при хірургічних втручаннях. Слід відмітити, що ці матеріали викладені з урахуванням діагностичних можливостей нашої практичної медицини на сучасному етапі.

Перспективи лікування цукрового діабету відображують сучасні погляди на можливості компенсації і стабілізації вуглеводного обміну за допомогою створення штучної підшлункової залози, виконання різних методів гомо- і алотрансплантації β -клітин.

Книга написана доступно і може бути цікавою не тільки для лікарів-ендокринологів, але й для інших фахівців і навіть хворих.

Згадані недоліки, деякі дискусійні положення і вислови не знижують достойнств книги. Монографія А.С.Єфімова, Н.А.Скробонської та інших авторів "Клиническая диабетология" відповідає сучасним вимогам охорони здоров'я з підготовки кваліфікованих фахівців. Вона може бути включена до програми навчального процесу медичних курсів і курсів спеціалізації та підвищення кваліфікації лікарів.

П.М. Боднар

Завідувач кафедру ендокринології

Національного медуніверситету ім. О.О. Богомольця

докт. мед. наук, професор, акад. АН Вищої школи України

Створення банку пухлинної тканини щитовидної залози

Останнім часом відмічається великий ріст захворюваності раком щитовидної залози серед тих, хто у дитячому віці піддавався значному впливу радіоактивних опадів після аварії на Чорнобильській АЕС у 1986 р. Цей ріст, вперше помічений через 4 роки після аварії, продовжується і тепер. Дуже важливо, щоб знання про наслідки Чорнобильської аварії, які цінні з точки зору боротьби із наслідками майбутніх ядерних аварій, не пропали даремно і могли б бути корисними для всього людства.

Згідно з цим, уряди трьох найбільш постраждалих держав – Білорусі, Російської федерації і України – об'єднали свої зусилля з Європейською Комісією, Національним Онкологічним Інститутом США, Меморіальним фондом охорони здоров'я Сасакава (Японія) і Всесвітньою організацією охорони здоров'я для створення банку пухлинної тканини щитовидної залози у кожній з трьох держав з метою надання групам дослідників, що займаються питаннями радіації і тиреоїдного онкогенезу, нуклеїнових кислот як з пухлинних, так і з нормальних тканин. Координаційний центр проекту знаходиться у Кембріджі (Великобританія).

Цінним джерелом отримання такого матеріалу є велика кількість пухлин визначеного типу, безпосередньо зв'язаних з дією відомого мутагену у певний період часу. Використовуватися буде тільки тканина, яка не потрібна для діагностики і одержана із дотриманням всіх етичних норм і згоди пацієнта. Нуклеїнові кислоти будуть виділятися із пухлинної і позапухлинної "нормальної" тканини щитовидної залози; очікується, що у подальшому буде доступна і ДНК, виділена із крові пацієнтів з тиреоїдними пухлинами. Тепер у банку є ДНК і РНК, виділені приблизно із 200 пухлин щитовидної залози пацієнтів, яким під час аварії було менше 19 років, і, очевидно, ця кількість у найближчі декілька років значно збільшиться. Всі виділені пухлини мають діагноз, узгоджений міжнародною групою патологів.

Інформацію відносно подання заявок на використання цих матеріалів можна отримати в мережі Інтернет на сайті "Чернобыльский Банк опухолевой ткани в Содружестве Независимых Государств" (ЧБТСНГ) (<http://www.srl.cam.ac.uk/nisctb>).

Ми сподіваємося, що створення цього банку пухлинних тканин призведе до появи праць, які сприятимуть кращому розумінню як біологічних ефектів радіації, так і тиреоїдного онкогенезу і стануть прикладом міжнародного співробітництва, яке буде підтримане і в інших галузях.

Дж.А.Томас, Управляющий Проектом ЧБТСНГ,
Е.Д.Уільямс, Голова Наукової Групи проекту,
від імені членів Наукової Групи проекту ЧБТСНГ:

Д.В.Бекер,	А.Пінкера,
Т.І.Богданова,	Г.Н.Сушкевич,
Є.П.Демидчик,	М.Д.Тронько,
Є.Ф.Лушников,	А.Ф.Циб,
С.Нагатакі,	М.Таттл,
В.А.Остапенко,	С.Ямашита.