

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

---

# ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

---

2000

Том 5, №1

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.

Редакційна рада:

БЕЛІНСЬКИЙ В.П. (Запоріжжя), БОДНАР П.М. (Київ),  
БОЦЮРКО В.І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю.М. (Львів),  
ВОЙНІЛОВИЧ В.О. (Чернігів), ГОЛОВАЧ А.П. (Полтава),  
ДАНИЛОВСЬКА Н.П. (Івано-Франківськ), КОМІСАРЕНКО І.В.  
(Київ), МИРОНЕЦЬ Т.М. (Дніпропетровськ), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П.  
(Львів), ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь),  
ТУРЧИН І.С. (Київ), ЧЕБАН А.К. (Київ)

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 № 1600 від 19.06.95

---

Здано до набору 17.01.2000. Підп. до друку 7.02.2000. Формат 70 x 108/16. Офсетний друк.  
Ум.-друк. арк. 11,6. Тираж 250.

---

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

# ЗМІСТ

## Оригінальні дослідження

- Функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи у жінок з неплідністю після аварії на ЧАЕС 4  
*Л.І.Іванюта, А.Є.Дубчак, О.О.Яковлев*
- Гормональні показники у хворих із доброякісною патологією матки 10  
*В.В.Сімонок*
- ГАМК-ергічна система кори надниркових залоз у хворих із синдромом та хворобою Іценка-Кушинга і щурів за умов гіперкортицизму 16  
*Т.М. Мишуліна, В.Я. Конопенко, С.Й. Рибаків*
- Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові щурів за різної довжини фотоперіоду та гострої гіпоксії 22  
*І.І. Заморський, В. П. Пішак, Г. І. Ходоровський*
- Морфологічна характеристика гіпоталамо-гіпофізарної системи у щурів лінії Вістар з радіаційно індукованим гіпотиреозом в ранні строки після ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят 29  
*М.Д.Тронько, І.І.Дроздович, І.П.Пастер*
- Ендокринна функція тимусу у дітей та підлітків з доброякісною патологією щитовидної залози 35  
*Г.А. Замотасва, В.Ф. Чеботарьов*
- Вплив нікотинаміду на агрегаційну та антиоксидантну активність тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті 40  
*Т.Р. Махневич, Л.Б. Дробот, А.М. Урбанович, Ю.А. Кривко, О.О. Сергієнко, М.М. Великий*
- Вплив альфа-ліпоевої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилювання білків крові хворих на цукровий діабет I типу 47  
*А.С.Єфімов, С.М. Ткач, Д.А. Єфімов*
- Ретроспективний аналіз рівнів інсуліну, С-пептиду, глюкагону та тироксину у дітей з радіаційно забруднених територій 54  
*Ю.В.Беззоробий, Н.О.Зусва, Н.В.Вішнікова, А.С.Єфімов*
- Состояние центральной и почечной гемодинамики у больных сахарным диабетом по данным эхокардиографии и ультразвуковой доплерометрии почечных артерий 59  
*Е.А. Квятковский, В.Б.Хархота, Н.О. Перцева*
- Вплив препарату ізодибут на ультраструктуру нирок щурів з тривалим перебігом цукрового діабету I типу 64  
*М.М.Брагарник, Т.І.Богданова, І.М.Мельник*
- Особливості взаємозв'язків паратгормону, кальцитоніну та їх вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини за умов інкорпорації радіонуклідів у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС 70  
*Л.П.Арабська, Ю.Г.Антюк, В.В.Поворожнюк, С.І.Толкач, І.Г.Лукомська, Л.І.Апуховська, С.О.Бабко, О.П.Клименко, В.М.Андрєва, А.А.Политкін*

## Огляди

- Нефрогенна артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет 81  
*Т.В. Бойчук*
- Супресивна терапія струмогенного ефекту тиреотропного гормону та перспективи використання тіратріколу (тріака) 93  
*В.В. Корначев, А.В.Ковальчук*

Епідеміологія та економіка цукрового діабету ( <i>мініогляд</i> )	109
<i>П.Г.Прудіус, О.В.Северин, Н.В.Письменна</i>	

### **Короткі повідомлення**

Патогенетична гетерогенність вторинної резистентності до сульфаніламідів у хворих на цукровий діабет II типу	115
<i>Г.Ф.Генделека</i>	

Вплив селективного інгібітора циклооксигенази (ЦОГ-2) мовалісу на перебіг діабетичних артропатій	
<i>В.Л. Орленко</i>	

Залежність мічення альдостерону та фосфорилування білків в корі надниркових залоз морських свинок від концентрації K <sup>+</sup> у середовищі. Ефект низьких концентрацій	123
<i>В.М. Пушкарьов, М.Д. Тронько, Н.М. Костюченко, О.С. Мікоша</i>	

Хірургічне лікування експериментального цукрового діабету	127
<i>Я.І.Василук</i>	

### **Дискусії**

Знову до питання сучасної тактики лікування вузлового та багатовузлового зоба ( <i>Огляд матеріалів VII Російського симпозіуму з хірургічної ендокринології</i> )	131
<i>Ю.І. Караченцев</i>	

### **Ювілеї**

Самуїл Мойсейович Лейтес	134
<i>(До 100-річчя від дня народження)</i>	

## **ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОФІЗАРНО-ГОНАДНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З НЕПЛІДНІСТЮ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС**

*Л.І.Іванюта, А.Є.Дубчак, О.О.Яковлев*

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

Вивчали функцію гіпофізарно-гонадної системи у жінок з неплідністю, які зазнали різної радіаційної дії після аварії на ЧАЕС. Аналіз отриманих результатів свідчить про дисфункцію і, можливо, дезадаптацію центральної та периферичної систем ендокринної регуляції у жінок, що проживають в зоні радіоактивного впливу. Виявлена гіперпролактинемічна недостатність яєчників при відсутності даних про безпосередню пошкоджуючу дію несприятливих чинників зовнішнього середовища на яєчники (гіпергонадотропна аменорея). Значний відсоток гіперпластичних процесів у матці (органах-мішенях) на тлі відносної гіпоестрогенії свідчить про переважний регуляторний характер даних порушень в гіпофізарно-гонадній системі.

*Ключові слова: неплідність, радіація, гонадотропіни, стероїдні гормони.*

Жінки репродуктивного віку, як найбільш працездатні, часто піддаються надмірній по інтенсивності та тривалості дії екологічного та соціального середовища [1], що призводить до порушень генеративної системи. У зв'язку з тим, що значну частину потерпілих внаслідок катастрофи на ЧАЕС у 1986 р. склали жінки репродуктивного віку, загроза ризику зниження їх фертильної спроможності може впливати на загальний рівень популяційного народонаселення України. В основі низки захворювань репродуктивної системи у жінок, які призводять до неплідності, досить часто лежать порушення гонадотропної функції гіпофіза. За даними літератури, більше ніж у 15 % випадків неплідність обумовлена порушеннями овуляторної функції [2], які у 30 % хворих пов'язані з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи [3].

При довготривалій променевої дії на яєчники спостерігається стійке та тривале збільшення секреції гонадотропінів, зниження секреції естрогенів, гіперплазія гранульозно-клітинної тканини, зменшення кількості ооцитів, числа фолікулів, поява кіст, дегенерація інтерстиціальної тканини, тобто формуються ознаки виснаження яєчників [4-6]. Тому актуальним є вивчення центральних та периферичних гормонів у жінок з неплідністю в умовах сучасної екології.

### **Матеріали та методи**

Клініко-параклінічне обстеження проведене у 581 жінки з неплідністю. Із них 173 жінки були евакуйовані з Чорнобиля та Прип'яті в перші три дні після аварії на ЧАЕС (I група) і проживали після цього в м.Києві, 208 жінок постійно проживали на контрольованих територіях (Іванків, Овруч, Народичі Київської області) (II група), 200 жінок мешкали у м.Полтаві (III група) і слугували за контроль.

Вивчення гормональної функції обстежених жінок проводилось на основі аналізу даних анамнезу, клінічного, спеціального та лабораторного обстеження. Наявність овуляції або її відсутність визначали за даними базальної температури, кольпоцитології та ультразвукового дослідження. Стан ендокринної системи оцінювали за допомогою радіоімунологічного методу визначення у сироватці крові вмісту гонадотропних гормонів (фолітропіну – ФСГ, лютропіну – ЛГ, пролактину – ПРЛ), стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону) на 7-й,

14-й, 21-й дні менструального циклу. Для цього використовували тест-набори фірми "CIS" (Франція). Оцінка клінічних особливостей гормональної функції, даних кольпоскопії та базальної температури проводилась шляхом комп'ютерної обробки даних, отриманих при заповненні спеціально розробленої анкети. Результати досліджень опрацьовували статистично з урахуванням середніх величин та помилок ( $M \pm m$ ), критерію Фішера-Стьюдента ( $t$ ) та показника вірогідності відмінності ( $P$ ) [7, 8].

## Результати та їх обговорення

Обстеження жінок проводили в динаміці у 1986-1996 рр. Всі пацієнтки були репродуктивного віку, середній вік – 32,3 роки (в I групі – 34,3, в II – 32,6, в контролі – 30 років). Частота первинної та вторинної неплідності суттєво не відрізнялась у жінок II та III групи (42,4 % та 57,6 % і 41,3 % та 58,7 % відповідно). У I групі первинна неплідність була у 32,1 % жінок, що вірогідно пов'язано з перериванням вагітності у евакуйованих жінок у перші місяці після переселення. Серед етіологічних факторів вторинної неплідності у обстежених жінок провідне місце займають артифіціальні та мимовільні аборти. Майже половина всіх обстежених жінок не вагітніла протягом 4-6 років. У 92,6 % жінок I групи, у 97,3 % - II і у 91,4 % в контролі було хронічне запалення геніталій, тобто неплідності передувало запалення внутрішніх статевих органів.

Аналіз тестів функціональної діагностики (базальна температура за 3 місяці, кольпоцитологія в динаміці менструального циклу) показав, що у 31,8 % жінок першої групи та у 37,9 % другої (у 30 % - в контролі) виявлені ановуляторні цикли, із них у 9,2 % першої та у 17,8 % другої (у 28 % - в контролі) монофазні цикли супроводжувались низькою естрогенною насиченістю. Недостатність другої фази встановлена у 34,7 % жінок першої групи та у 41,3 % другої (у 45 % в контролі). Двофазні менструальні цикли були у 33,5 % жінок першої, у 20,8 % другої та у 25 % жінок третьої групи.

При оцінці функції гіпофізарно-гонадотропної системи обстежених жінок з неплідністю на основі аналізу рівнів статевих та гонадотропних гормонів виявлена більш висока частота різних відхилень вмісту гормонів у жінок, які постійно проживають на контрольованих територіях, у порівнянні з евакуйованими та жінками з "чистих" регіонів (відповідно  $70,7 \pm 8,4$  %,  $55,5 \pm 7,1$  % та  $42,0 \pm 6,3$  %). Зокрема, недостатність лютеїнової фази спостерігалася у  $31,2 \pm 6,8$  % жінок першої групи, у  $47,6 \pm 3,9$  % - другої (у  $24,0 \pm 3,6$  % - в конт-

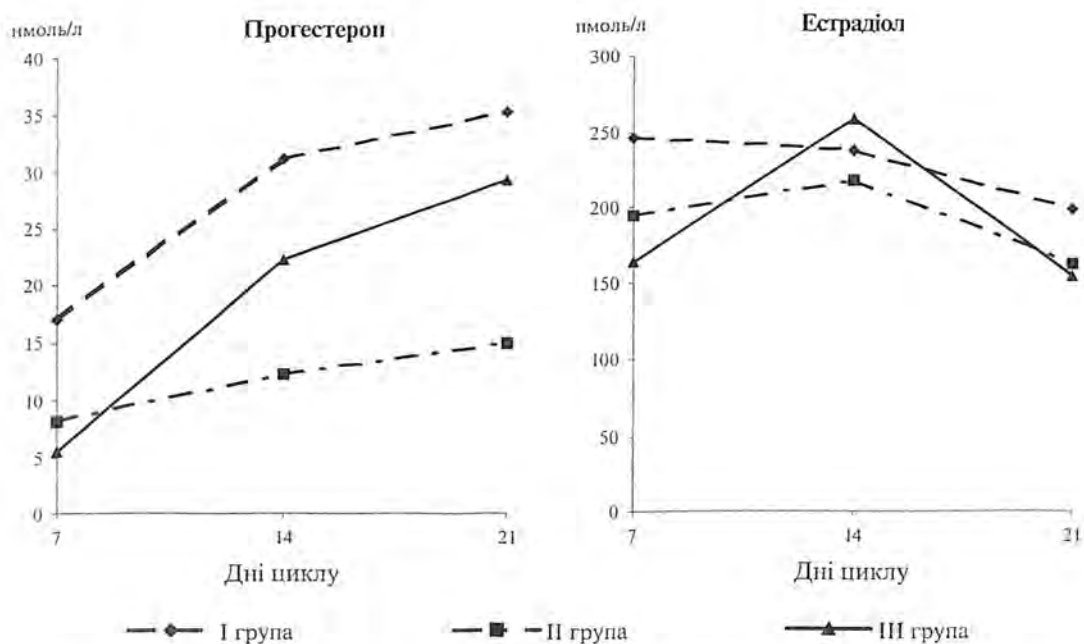


Мал. 1. Гормональний профіль у обстежених жінок (%).

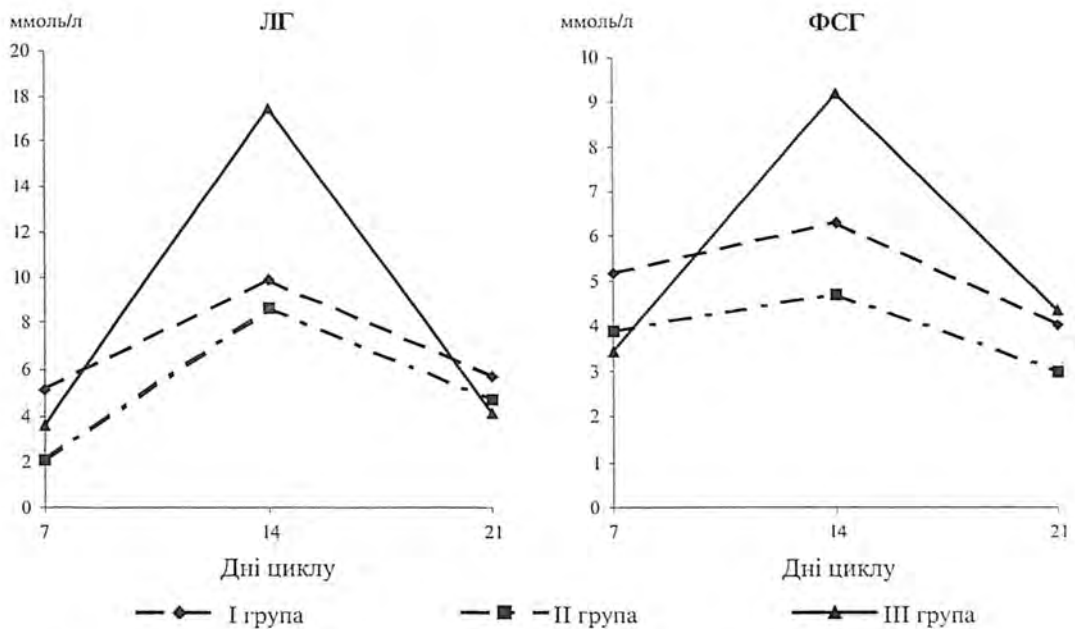
ролі). На тлі таких суттєвих гормональних змін процеси дозрівання фолікулів та овуляція були порушені у  $68,8 \pm 5,9$  % жінок першої групи, у  $85,6 \pm 7,1$  % - другої та у  $56,0 \pm 4,2$  % - в контролі,  $P < 0,05$ ). Встановлено, що нормальний вміст статевих та гонадотропних гормонів був відзначений у 42,8 % жінок першої групи, у 38,9 % другої та у 54 % в контролі (мал. 1). Порушення вмісту статевих гормонів виявлені у 12,4 % жінок першої групи, у 3,9 % другої та у 10,0 % третьої групи. Разом з тим, порушення концентрації гонадотропних гормонів зустрічались майже вдвічі частіше у жінок, які постійно проживають на контрольованих територіях, у порівнянні з контролем, а поєднання порушень вмісту гонадотропних та статевих гормонів найчастіше зустрічалось також у цієї групи жінок. Це підтверджує думку про дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях в умовах постійного стресу, зумовленого турботою за своє здоров'я.

Вміст статевих гормонів у крові обстежених жінок в динаміці менструального циклу (мал. 2) свідчить, що у евакуйованих жінок була відсутня фазність концентрації естрадіолу, зберігалась тенденція до збільшення його у фолікулярну та лютеїнову фази до  $246,4 \pm 10,6$  пмоль/л та  $198,3 \pm 12,7$  пмоль/л (в контролі, відповідно,  $164,1 \pm 9,6$  пмоль/л та  $154,3 \pm 12,6$  пмоль/л). В овуляторний період, навпаки, відсутній пік естрадіолу ( $236,8 \pm 10,1$  пмоль/л, в контролі -  $257,5 \pm 10,3$  пмоль/л). У обстежених жінок, які постійно проживають на контрольованих територіях, відмічено зниження концентрації естрадіолу в динаміці менструального циклу по відношенню до першої групи та контролю, хоча фазність його вмісту в динаміці циклу була збережена.

Відносна гіперестрогенія у жінок I групи узгоджується з тим, що серед варіантів порушення менструальної функції у них переважав гіперменструальний синдром (42,2 %). Формування гіперестрогенії клінічно підтверджувалось



Мал. 2. Вміст прогестерону та естрадіолу у крові обстежених жінок в динаміці менструального циклу.



Мал. 3. Вміст гонадотропних гормонів у крові обстежених жінок в динаміці менструального циклу.

розвитком таких гіперпластичних процесів, як гіперплазія ендометрію (30,0 %), поліпи ендометрію (20,0 %), підслизові фіброматозні вузли (10 %), внутрішній ендометріоз матки (13,3 %).

Концентрація прогестерону у жінок I групи характеризувалась суттєвим підвищенням базального рівня гормону в динаміці менструального циклу у порівнянні з контролем ( $35,23 \pm 3,9$  нмоль/л проти  $29,17 \pm 2,3$  нмоль/л,  $P < 0,05$ ). У жінок II групи виявлено зниження вмісту прогестерону у всі фази менстру-

Таблиця. Гормони сироватки крові у обстежених жінок ( $M \pm m$ )

Групи обстежених	Гормони крові			
	Пролактин, мМЕ/л	Кортизол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	АКТГ, пг/мл
I (n=173)	$706,23 \pm 91,4$	$546,4 \pm 59,2$	$0,51 \pm 0,09$	$495,46 \pm 20,4$
II (n=298)	$592,17 \pm 116,3$	$492,5 \pm 31,3$	$0,37 \pm 0,16$	$431,12 \pm 18,6$
III (n=200)	$341,96 \pm 82,4$	$371,7 \pm 45,4$	$0,46 \pm 0,06$	$381,25 \pm 16,7$
$P_{I-II}$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
$P_{I-III}$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$
$P_{II-III}$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$

ального циклу ( $P < 0,05$ ), відсутність зростання його в лютеїнову фазу. Це узгоджується з недостатністю другої фази циклу за даними базальної температури.

Показники гонадотропнів у сироватці крові в динаміці менструального циклу (мал. 3) характеризувалися підвищенням вмісту лютропину у евакуйованих жінок. Базальний рівень його у фолікулінову фазу становив  $5,1 \pm 0,4$  ммоль/мл проти  $3,6 \pm 0,2$  ммоль/мл в контролі. Овуляторний пік вмісту ЛГ у крові жінок I групи не наступав і його вміст був в 2 рази нижчим, ніж в контролі ( $9,8 \pm 0,6$  ммоль/л та  $17,4 \pm 0,9$  ммоль/л). Вміст цього гормону в сироватці

крові у жінок II групи був значно нижчим від контрольних показників протягом всього менструального циклу ( $P < 0,05$ ).

Крива вмісту ФСГ в динаміці менструального циклу у обстежених жінок I та II групи була значно нижчою від контролю, без циклічних піків. Це може свідчити про дисоціацію продукції гонадотропних гормонів у обстежених жінок, особливо у тих, які постійно проживають на контрольованих територіях [9].

У 11 жінок I групи (6,4 %), у 6 (2,8 %) - другої та у 3 (1,5 %) в контролі з високими рівнями пролактину виявлена галакторея. Різко підвищені рівні пролактину при наявності лактореї I-III ступеню не виключають формування пролактиносекретуючих пухлин гіпофіза. Тому їм додатково проведено рентгенологічне обстеження турецького сідла, де була запідозрена аденома гіпофіза. Для подальшого лікування вони були направлені в Інститут нейрохірургії.

Вміст пролактину у евакуйованих жінок (таблиця) був майже вдвічі більший, ніж в контролі ( $P < 0,05$ ) та на 73 % більший у жінок, які постійно проживають на контрольованих територіях ( $P < 0,05$ ), в порівнянні з контролем.

Вміст кортизолу, який забезпечує адаптаційно-приспосувальні реакції організму, був теж на 47 % вищий в евакуйованих жінок у порівнянні з обстеженими з "чистих" регіонів, у жінок, які проживають на забруднених територіях, - на 32 % вищий, ніж в контролі, хоча між першою та другою групами вірогідної різниці не виявлено ( $P > 0,05$ ). Концентрація тестостерону не відрізнялась у обстежених жінок ( $P > 0,05$ ). Вміст АКТГ був значно вищим у жінок I групи (на 29,9 %) та II групи (на 13 %) в порівнянні з контролем. Такі значні коливання показників кортизолу, пролактину та АКТГ у жінок I та II груп, які зазнали різної дії малих доз радіації, свідчать про типові ознаки хронічного стресу.

## Підсумок

Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити ряд узагальнень. Зокрема, установлені гормональні зміни свідчать про дисфункцію і, можливо, дезадаптацію центральної та периферичної систем ендокринної регуляції у жінок, що проживають в зоні радіоактивного впливу. Наші дані узгоджуються з думкою деяких авторів [10], що пов'язують ці порушення з деструктивними змінами та дезадаптацією організму, що, в свою чергу, обумовлює зниження або посилення активності тієї чи іншої гормональної системи. Не можна також не брати до уваги якість прямих та зворотніх зв'язків в середині кожної регуляторної системи, від яких залежать їх функціональні можливості. Особливістю "радіаційного" варіанту ендокринної дезадаптації може бути первинна функціональна неповноцінність гіпоталамічної ланки гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Треба також враховувати і хронічний психоемоційний стрес, який певною мірою може підтримувати зміни ендокринної активності. Стійкі порушення гормонального гомеостазу разом з нейровегетативними розладами створюють основу для формування регуляторної патології, індивідуальні клінічні прояви якої значною мірою визначаються гено- та фенотиповими характеристиками організму.

Таким чином, вплив низьких доз радіації супроводжується розвитком ендокринної дезінтеграції, в якій провідне місце має порушення діяльності гіпоталамо-гіпофізарного комплексу нейроендокринної системи. При цьому характерні для здорового організму функціональні ритми та секреторна циклічність в функціонуванні ендокринних органів згладжуються. Порушення репродуктивної функції являються наслідком дії іонізуючого опромінення. Виявлена гіперпролактинемічна недостатність яєчників при відсутності даних про безпосередню пошкоджуючу дію несприятливих факторів зовнішнього середовища на яєчники (гіпергонадотропна аменорея), значний відсо-

ток гіперпластичних процесів в матці (органах-мішенях) на тлі відносної гіпоестрогенії свідчать про необхідність постійного спостереження за жінками репродуктивного віку з неплідністю і після виключення анатомічних передумов її, проведення цілеспрямованої, диференційованої корекції.

## Література

1. Митряева Н.А. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (по данным семилетнего наблюдения) // Мед. радиол. радиац. безоп. 1996, № 3, 19-23.
2. Репродуктивна ендокринологія та неплідність. Львів, 1997. 170 с.
3. Иен С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. М.: Медицина, 1998. 702 с.
4. Добровольский Л.А. Особенности хронического сочетанного действия некоторых инкорпорированных бета-излучателей и высокой температуры воздуха на репродуктивную функцию самок и гигиеническое нормирование // Актуальные проблемы влияния ионизирующего излучения на репродуктивную функцию. Обнинск, 1992, 22-24.
5. Лягинская А.М., Осипов В.А., Овдиенко Н.И. // Актуальные проблемы влияния ионизирующего излучения на репродуктивную функцию. Обнинск, 1992, 44-45.
6. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф. Медицинские аспекты влияния малых доз ионизирующего излучения на женский организм // Вест. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1996, № 2, 47-51.
7. Мерков А.М., Полянов Л.Е. Санитарная статистика. М.: Медицина, 1974. 383 с.
8. Гублер Е.Б. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1978. 264 с.
9. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. М.: Медицина, 1993. 208 с.
10. Чернобыльская катастрофа /Под ред. В.Г.Барьяхтара. К.: Наукова думка, 1995. 560 с.

### **Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у женщины с бесплодием после аварии на ЧАЭС**

Л.И.Иванюта, А.Е.Дубчак, А.А.Яковлев

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

Изучали функцию гипофизарно-гонадной системы у женщин с бесплодием, которые подверглись различному радиационному воздействию. Анализ полученных результатов свидетельствует о дисфункции и, возможно, дезадаптации центральной и периферической системы эндокринной регуляции у женщин, которые живут в зоне радиационного воздействия. Установлена гиперпролактинемическая недостаточность яичников при отсутствии данных о непосредственном повреждающем действии неблагоприятных факторов окружающей среды на яичники (гипергонадотропная аменорея). Значительный процент гиперпластических процессов в матке (органах-мишенях) на фоне относительной гипоэстрогении свидетельствует о преимущественно регуляторном характере данных нарушений в гипофизарно-гонадной системе.

**Ключевые слова:** бесплодие, радиация, гонадотропины, стероидные гормоны.

### **Functional state of the pituitary-gonadal system in women with infertility after the Chernobyl accident**

L.I. Ivanyuta, A.E. Dubchak, A.A. Yakovlev

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

Function of the pituitary-gonadal system was studied in women with infertility who had been exposed to different doses of radiation. Data obtained suggest dysfunction and possible dysadaptation of the central and peripheral endocrine regulation system in women who live in contaminated regions. Hyperprolactinemic deficiency of the ovary with no data about the damage to the ovary by environmental factors (hypergonadotrope amenorrhoea) was found. High frequency of hyperplasia of the uterus (target-organs) with relative hyperestrogenia suggests mainly regulatory character of the found disorders in the pituitary-gonadal system.

**Key words:** infertility, radiation, gonadotrophins, steroid hormones.

## ГОРМОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ ІЗ ДОБРОЯКІСНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ МАТКИ

В.В. Сімрок

Луганський державний медичний університет, 91045 Луганськ, Україна

Під спостереженням знаходились 483 жінки (середній вік  $35,7 \pm 0,5$  років) з доброякісними процесами матки (ДПМ), у яких виявлено поєднання міоми і ендометріозу матки в 201 (41,6%) пацієнтки, міома матки діагностована в 179 (37,1%) жінок, ендометріоз матки - у 103 (21,3%) обстежених. Отримані дані вказали на значну кількість несприятливих етіологічних чинників у хворих з ДПМ. У обстежених хворих виявлені порушення гормональної регуляції в гіпофізарно-гонадній системі, що виявляється не тільки зрушеннями у рівні гормонів, але й змінами у позитивних і негативних зворотних зв'язках. Найбільш виражені зміни гормонального статусу виявлені у жінок з поєднанням міоми і ендометріозу матки.

*Ключові слова:* доброякісна патологія матки, міома, ендометріоз, гонадотропні гормони, фолітропін, лютропін, пролактин, статеві гормони, естрадіол, прогестерон.

Одне з центральних місць у проблемі патогенезу поєднаних доброякісних процесів матки (ПДПМ), до яких відносяться гіперплазія ендометрія, міома й ендометріоз матки, займає питання про особливості гормонального статусу і стан репродуктивної системи в ході розвитку захворювання. Цьому питанню присвячена велика література. Відповідно до наявних даних [1], приблизно у 2/3 хворих міомою матки гормональні параметри менструального циклу не відрізняються від відповідних нормативних показників. Порівняння концентрації стероїдних гормонів у матковій вені хворих з міомою матки, що розвинулася на тлі овуляторного циклу, і хворих з гіперпластичними процесами ендометрія, які виникли на тлі ановуляції, послужило підставою для припущення про те, що як вузли міоми, так і гіперпластичний ендометрій можуть служити стимуляторами відносної локальної гіперестрогенемії, що сприяє формуванню порочного кола за типом "стимуляції споживанням" [2]. Для вивчення патогенезу ендометріозу за останнє десятиліття проведені неоднорідні експериментальні і клінічні дослідження. Як показано у працях Стрижакова О.М. [3] і Железнова Б.І. [4], розвиток усіх форм ендометріозу супроводжують зміни гормональної функції яєчників і гіпоталамо-гіпофізарної системи. Відзначено зниження рівня лютропіну у крові, а у кожної другої хворої виявлене підвищення секреції фолітропіну, у тому числі поява додаткових викидів гормону поза періовуляторним періодом. Відповідно до концепції Бохмана Я.В. [5] про два патогенетичних варіанти раку ендометрія, міома матки і внутрішній ендометріоз є значимими чинниками розвитку патологічного процесу по "нейроендокринному варіанту". Водночас, відповідно до даних Уварової О.В. [2], у випадках поєднання ендометріозу і міоми матки у 2/3 пацієнток гормональний статус свідчив про нормальні співвідношення гонадотропних і стероїдних гормонів.

Подібні суперечності, а також одиничні повідомлення з даної проблеми спонукали нас до дослідження. Метою нашої роботи стало вивчення стану репродуктивної системи і рівня гонадотропних і статевих стероїдних гормонів у жінок із поєднаними доброякісними процесами матки.

## Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 483 жінки з доброякісними процесами матки (ДПМ). Діагностика ДПМ ґрунтувалася на анамнестичних даних і результатах клініко-лабораторних і спеціальних досліджень, що включають цитологічний, гістологічний, кольпоцитологічний, ехографічний, ендоскопічний і радіоімунологічний методи. Комплексне обстеження пацієнток дозволило виявити міому і ендометріоз матки у 201 (41,6%) хворої, що склали основну групу; міома матки була діагностована у 179 (37,1%) жінок, вони склали I групу порівняння; у 103 (21,3%) обстежених встановили ендометріоз матки (II група порівняння).

Середній вік хворих становив  $35,7 \pm 0,5$  років. 273 пацієнтки (56,5%) знаходилися у пізньому репродуктивному періоді життя, тобто від 35 до 44 років, і 210 (43,5%) були молодші 35 років. З моменту першого виявлення ДПМ у середньому пройшло  $7,3 \pm 0,4$  роки, індивідуальні значення довгочасності хвороби варіювали від 0,5 до 20 років, у 305-ти (63,1%) випадках перевищивши 3-річний рубіж. Групи були ідентичні за тяжкістю і тривалістю захворювання. Крім детальних клінічних обстежень нами проведене визначення у глазмі крові лютропіну (ЛГ), фолітропіну (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу ( $E_2$ ), прогестерону (П). Вміст гормонів визначали радіоімунологічним методом із використанням наборів фірми "IMMUNOTECH" (Чехія). Контрольну групу склали 30 молодих здорових жінок. Забір крові для дослідження проводили натще, у ранковий час, у положенні лежачи, на 7-й і 21-й день менструального циклу.

Статистичне опрацювання даних робили на персональному комп'ютері "Pentium-166" із використанням програми "Statistica" (версія 6,0).

## Результати та їх обговорення

Для правильного розуміння патогенезу захворювання, як відомо, істотне значення має детальний аналіз преморбідного тла, особливостей функціонального стану ураженого органа і сполучених із ним систем у момент обстеження. Розглядаючи особливості анамнезу, кожний часто виявлений чинник можна було б визначити значимим у генезі поєднаного доброякісного процесу матки у хворих репродуктивного віку. Разом з тим, зіставлення клініко-анамнестичних особливостей розвитку патологічного процесу у пацієнток з ПДПМ дало нам можливість виділити певну кількість специфічних преморбідних чинників. Ними, відповідно до отриманих нами даних, виявилися: інструментальні втручання на матці при кількаразових абортах і діагностичних вишкрібаннях (93,3%); ускладнення дострокового переривання вагітностей (87,3%); ускладнення пологів і післяпологового періоду (88,5%); пізній репродуктивний вік (56,7%); наявність попереднього хронічного ендометрита (51,1%); спадкова обтяженість пухлинними захворюваннями матки і яєчників (40,1%); перенесені операції на шийці матки (39,1%). Обтяження преморбідного тла хронічними захворюваннями шлунка, кишечника і гепатобіліарного комплексу (85,5%), лікарською або харчовою алергією (28,1%), захворюваннями щитовидної залози (11,4%), хронічними захворюваннями легень (11,5%) й недостатністю венозної системи (11,3%) також може бути віднесено до суттєвих преморбідних чинників ПДПМ.

Початковим моментом виникнення патології матки у 41,7% жінок вважали переохолодження або запалення статевих органів, у 40,5% - інструментальні і оперативні втручання на матці і придатках, у три рази рідше (13,4%) - перевтому та емоційні потрясіння.

До моменту початку спостереження 365 (75,6%) жінок пред'являли скарги на сильні, але регулярні менструальні кровотечі, інші 123 (24,4%) страждали ациклічними кровотечами на тлі затримки менструацій до 3-6 міс. Стійкі болі насподі живота турбували 287 (59,4%) пацієнток і в більшості випадків залежали від днів менструального циклу. Майже кожна друга хвора відзначала тривалі мізерні кров'яні виділення зі статевих шляхів, у тому числі 42,7% (206) - після менструацій, 32,6% (114) - за 2-7 днів до неї і 33,7% - безладного характеру. У таблиці 1 подана характеристика основних клінічних проявів захворювання в залежності від типу доброякісного процесу матки. Як свідчать наведені дані, різниці в частоті мено- та метрорагій у порівнюваних групах не

виявлено. При внутрішньому ендометріозі (Е; Е+М) багато хворих відзначали рівнотривалі мізерні кров'яні перименструальні виділення зі статевих шляхів, що не було характерно для розвитку міоми без ендометріоза матки. Хворобливі відчуття в нижніх відділах живота, що наростають по інтенсивності до менструацій, виявлені в більшій половині пацієток з ендометріозом (56,3%), у тому числі при сполученні його з міомою матки (57,4%). Більше того, хворі з ендометріозом матки (Е; Е+М) указували на наявність сильних і різкоболючих менструацій уже на етапі ізольованого його існування. Альгодисменорея, як провідний симптом, зберігалась у подібних хворих і до моменту обстеження. При наявності міоми, у порівнянні з двома іншими групами обстежених, переважали скарги на періодичні, не зв'язані з днями менструального циклу болі насподі живота і у попереку (33,7%), тоді як болі низу живота при ендометріозі (Е; Е+М) були зв'язані з циклом. Крім того, при ендометріозі (Е; Е+М) значно частіше спостерігалися передменструальні вегетоневротичні реакції.

Таблиця 1. Основні клінічні прояви захворювань (%) в залежності від типу доброякісного процесу матки (n=483)

Симптоми	Тип патологічних змін матки		
	М	Е	Е+М
Менорагії	73,4	71,3	78,3
Метрорагії	26,6	28,7	21,7
Болі:			
циклічні	13,1	56,3*	57,4*
ациклічні	33,7	12,0	12,1
Кров'янисті виділення:			
передменструальні	11,3	37,1*	38,7*
післяменструальні	25,3	49,5*	54,3*
ациклічні	23,1	27,3	29,7
Вегетоневротичні реакції:			
передменструальні	12,1	25,1*	28,1*
ациклічні	10,2	15,1	8,1

Примітка. \* -  $P < 0,05$  у порівнянні з групою жінок, хворих міомою матки.  
 М - міома матки, Е - ендометріоз матки, М+Е - поєднання міоми і ендометріозу матки.

Насиченість патологічними процесами, що сприяють формуванню системних порушень при наявності поєднаних гіперплазій гормонально-залежних структур, припускала виражені зміни в гормональному статусі обстежених хворих. Очікувалася описана численними дослідниками [7] відносна та абсолютна гіперестрогенія в умовах хронічного дефіциту прогестерону. Нами отримані наступні результати (табл. 2). Відповідно до даних гормонального обстеження, у жінок із міомою матки показники вмісту естрадіолу статистично не відрізнялися від показників у здорових жінок. При внутрішньому ендометріозі спостерігалось вірогідне зростання рівня естрадіолу як у першу, так і другу фазу циклу ( $P < 0,001$ ). Виявлена гіперестрогенія була також характерна і для хворих з поєднанням міоми і ендометріозу, причому рівень естрадіолу у цих хворих був вищим у 2 рази порівняно з контролем. Досліджуючи вміст прогестерону в здорових жінок і хворих доброякісними процесами матки, ми встановили, що в лютеїнову фазу циклу рівень прогестерону в здорових жінок більше ніж у 15 разів перевищує аналогічний показник у фолікулінову фазу,

Таблиця 2. Вміст гормонів у плазмі периферичної крові в динаміці менструального циклу у жінок з ДПМ

Показники	Групи обстежених жінок							
	Здорові, n=30		Міома матки, n=22		Ендометріоз матки, n=23		Міома+ ендометріоз матки, n=25	
	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза
ФСГ, МО/л	5,6± 0,3	3,7± 0,2●	7,24± 0,16*	5,03± 0,14●	14,4± 0,91*	11,25± 0,32●	39,4± 9,3*	31,7± 5,5
ЛГ, МО/л	2,52± 0,61	2,74± 0,31	6,9± 0,3*	5,9± 0,5	12,6± 1,3*	15,9± 2,1	45,2± 3,8*	31,2± 2,7●
Пролактин, мМО/л	279,0± 7,0	267,5± 12,1	315,7± 14,1*	297,4± 23,4	596,5± 43,7*	317,8± 23,7●	734,5± 51,3*	643,3± 31,2●
Естрадіол, нмоль/л	0,63± 0,04	0,45± 0,05●	0,74± 0,04	0,57± 0,03●	0,92± 0,02*	0,81± 0,07*	1,2± 0,11*	1,03± 0,07
Прогестерон, нмоль/л	2,2± 0,3	35,4± 0,41●	6,22± 0,67*	24,3± 0,51●*	10,21± 0,73*	14,34± 1,11●*	11,3± 1,04*	18,25± 1,41●*

Примітка. \* -  $P < 0,05$  у порівнянні з групою здорових жінок;

● -  $P < 0,05$  у порівнянні з показником у першу фазу циклу.

що відповідає даним літератури [7]. При аналізі вмісту прогестерону у хворих із ДПМ встановлено, що при різних доброякісних процесах матки зберігається характерна для здорових жінок закономірність збільшення рівня прогестерону в 2-гу фазу менструального циклу. Однак ступінь виразності його збільшення значно нижчий в обстежених жінок і залежить від виду доброякісного процесу матки. Так, при міомі матки встановлене збільшення прогестерону у 4-5 разів, при наявності ендометріозу (Е; Е+М) рівень прогестерону у другу фазу циклу підвищувався значно менше. Ці факти підтверджують виявлену нами при загальноклінічному обстеженні жінок із ДПМ недостатність лютеїнової фази менструального циклу.

Аналіз зміни рівня ФСГ у різні фази менструального циклу у здорових жінок показав зниження рівня цього гормону в лютеїнову фазу циклу, що відповідно до даних літератури характерно для практично здорових жінок. На думку Супрун Л.Я. [8], хворим із ендометріозом властиві виражені ендокринні порушення, які компенсаторно виникають у відповідь на зрив механізмів імунного контролю. За даними інших дослідників [2], у хворих з поєднанням міоми і ендометріозу гормональний статус був не порушений. Водночас, відповідно до отриманих нами даних, у хворих із ПДПМ виявлені виражені порушення продукції гонадотропінів. Вірогідне збільшення ФСГ спостерігалось нами у всіх обстежених жінок із ДПМ ( $P < 0,001$ ). Особливо виражений гормональний сплеск відзначений у хворих з поєднанням міоми і ендометріозу матки. При цьому спостерігалось синхронне збільшення як фолітропіну, так і лютропіну. Так, якщо у здорових жінок рівень лютропіну практично не змінювався у 2-гу фазу менструального циклу, то при поєднанні міоми і ендометріозу матки відзначено не тільки його різке збільшення, але і вірогідні коливання протягом менструального циклу ( $P < 0,01$ ). Виявлені зміни відображають порушення стану центральних механізмів гормональної регуляції.

Про порушення гіпофізарно-гонадних взаємовідносин у хворих з ДПМ, поряд із наведеними вище даними про зміну секреції ЛГ та ФСГ, свідчать і результати визначення у таких хворих рівня пролактину.

Встановлено, що базальний рівень ПРЛ у хворих із ПДПМ у середньому був вищим, ніж у здорових жінок, особливо у першу фазу циклу. Характерно, що найбільші величини ПРЛ у крові зареєстровані у жінок із поєднанням міоми і ендометріозу матки, у той час як у жінок із міомою матки рівень ПРЛ практично не відрізнявся від аналогічного показника здорових жінок. Істотні розходження виявлені і при дослідженні динаміки рівня пролактину у периферичній крові хворих із ендометріозом матки. Якщо у здорових жінок вміст пролактину у крові суттєво не відрізнявся у фолікулінову і лютеїнову фази циклу, то у жінок із внутрішнім ендометріозом відзначене його падіння у другу фазу циклу. Механізм виявлених порушень поки неясний. Можливо, він зв'язаний із проростанням ендометрію в м'язовий шар при внутрішньому ендометріозі і порушенням взаємовідносин між гормонами і рецепторами, а можливо є інші механізми, що впливають на рівень ПРЛ при даній патології.

З огляду на класичне положення ендокринології про наявність позитивного або негативного зворотного зв'язку між рівнями гонадотропінів і стероїдних гормонів, ми проаналізували отримані результати в цьому напрямку. За односпрямованих змін рівнів ФСГ та естрадіолу як у першій, так і в другій половині менструального циклу при ПДПМ, у хворих з поєднанням міоми й ендометріозу матки рівень ФСГ зростає у 7-8, а ЛГ - у 15 разів. Такий "гормональний вибух" гонадотропінів може бути результатом розладів, спричинених хронічно існуючим неадекватним механізмом зворотного зв'язку із боку гонад. Якщо естрадіол індукує початок піку секреції гонадотропінів [6], а чутливість гонадотрофів до гонадоліберину визначається ступенем попередньої естрогенізації, то можливо, що підвищення рівня естрадіолу при ПДПМ викликає максимальний індукційний ефект гонадоліберину на його рецептори. Ці процеси у свою чергу ініціюють пік секреції гонадотропінів.

## Висновки

1. У хворих з доброякісною патологією матки виявляється значна кількість несприятливих преморбідних чинників.

2. Порушення гормональної регуляції у гіпофізарно-гонадній системі жінок з доброякісною патологією матки проявляються не тільки зрушеннями у рівні гормонів, але й змінами у позитивних і негативних зворотних зв'язках.

3. Найбільш виражені зміни гормонального статусу виявлені у жінок з поєднанням міоми і ендометріозу матки, що відносить цих жінок у групу високого ризику "кризи" гіпофізарно-гонадних відношень.

## Література

1. Талина И.С., Соколова З.П., Фанченко Н.Д. Гонадотропная функция гипофиза у больных миомой матки // Акуш. гинекол. 1978, № 6, 10-15.
2. Уварова Е.В. Сочетанная доброкачественная патология эндо- и миометрия у больших репродуктивного возраста (вопросы патогенеза, диагностики и лечения): Дисс. докт. мед. наук. М., 1993.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. 330 с.
4. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина, 1985. 160 с.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989, 32-48.
6. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 1: Пер. с англ./Под ред. С.С.К.Йена, Р.Б.Джаффе. М.: Медицина, 1998. 704 с.
7. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. М.: Медицина, ООО "Медицинское информационное агентство", 1998, 424-570.
8. Супрун Л.Я. Эндометриоз. Минск, 1987. 127 с.

## Гормональные показатели у больных с доброкачественной патологией матки

В.В.Симрок

*Луганский государственный медицинский университет, 91045 Луганск, Украина*

Под наблюдением находилось 483 женщины (средний возраст  $35,7 \pm 0,5$  года) с доброкачественными процессами матки (ДПМ), у которых выявлено сочетание миомы и эндометриоза матки в 201 (41,6%) случае, миома матки диагностирована у 179 (37,1%) женщин, эндометриоз матки - у 103 (21,3%) обследованных. Полученные данные указали на значительное количество неблагоприятных этиологических факторов у женщин с ДПМ. У обследованных больных выявлены нарушения гормональной регуляции в гипофизарно-гонадной системе, которые проявляются не только изменением уровней гормонов, но и нарушением положительных и отрицательных обратных связей. Наиболее выраженные изменения гормонального статуса выявлены у женщин при сочетании миомы и эндометриоза матки.

**Ключевые слова:** доброкачественная патология матки, миома, эндометриоз, гонадотропные гормоны, фоллитропин, лютропин, пролактин, половые гормоны, эстрадиол, прогестерон.

## Hormonal indices in patients with benign uterine pathology

V.V.Simrok

*Luhansk State Medical Institute, 91045 Luhansk, Ukraine*

Among 483 women aged  $35,7 \pm 0,5$  years, which were examined, we registered 201 ( 1,6%) patients with uterine myoma combined with endometriosis; 179 (37,1%) - with uterine myoma and 103 (21,3%) - with uterine endometriosis. In cases of non - malignant process in the uterus (NMPU) pathological processes of the reproductive system and premonitory complications were registered. Among women with NMPU, disturbances of hormonal regulation in hypophyseal-gonadal system were revealed, which are manifested not only by changes in the hormonal levels, but by disturbances of positive and negative feedback in the neuroendocrine system. Most pronounced changes of the hormonal status were registered in women with combination of uterine myoma and endometriosis.

**Key words:** benign pathology of uterus, myoma, endometriosis, gonadotropic hormones, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, sex hormones, estradiol, progesterone.

## ГАМК-ЕРГІЧНА СИСТЕМА КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ТА ХВОРОБОЮ ІЦЕНКА-КУШИНГА І ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРКОРТИЦИЗМУ

Т.М. Мишуніна, В.Я. Кононенко, С.Й. Робаков

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

Вивчені активність ферменту синтезу ГАМК та рецептування медіатора плазматичними мембранами позапухлинної та пухлинної тканини кори надниркових залоз хворих із синдромом Іценка-Кушинга і гіперплазованої тканини кори надниркових залоз хворих на хворобу Іценка-Кушинга, а також надниркових залоз щурів за умов багаторазового введення кортикостероїду чи гідрокортизону. Встановлено, що активність глутаматдекарбоксілази значно знижена у корі надниркових залоз хворих на хворобу Іценка-Кушинга та тканині кортикостером. У позапухлинній тканині кори надниркових залоз хворих знайдено підвищення рецептування ГАМК, а у гіперплазованій тканині кори надниркових залоз хворих на хворобу Іценка-Кушинга чи у тканині кортикостером рецептування амінокислоти не відрізнялося від контролю (позапухлинна тканина кори надниркових залоз хворих з гормонально неактивними пухлинами). Рецептування медіатора плазматичними мембранами надниркових залоз щурів значно підвищено за умов гальмування процесів стероїдогенезу та знижено за умов стимуляції останніх.

*Ключові слова:* гамма-аміномасляна кислота, надниркові залози, хвороба і синдром Іценка-Кушинга.

В останні роки значно підвищився інтерес до вивчення ролі основного гальмівного медіатора центральної нервової системи - гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), її рецепторів та експресії ферментів її метаболізму у ненейрональних тканинах [1, 2]. Серед нейромедіаторної, модуляторної та морфогенної функцій ГАМК на периферії найбільш цікавою, на нашу думку, є модуляторна щодо ендокринної функції.

Раніше ми провели експериментальне вивчення можливої ролі ГАМК-ергічної системи кори надниркових залоз у механізмах реалізації інгібіторного контролю функції системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз (ГГНС) [3]. Ці дослідження були ініційовані, зокрема, встановленим фактом різкого підвищення після прийому фенільного похідного ГАМК - фенібуту секреції кортизолу у частини хворих на хворобу Іценка-Кушинга, а саме у тих, у яких виявлявся підвищений рівень ГАМК у крові [4]. Було висловлено припущення про прямий вплив агоніста ГАМК<sub>v</sub>-рецепторів на кору надниркових залоз, а також, що в цьому ефекті певну роль відіграє ГАМК-ергічна система секреторних клітин кори надниркових залоз. Нами з'ясовано, що у корі надниркових залоз тварин присутній фермент синтезу амінокислоти, а плазматичні мембрани надниркових залоз інтенсивно зв'язують мічену ГАМК; синтез та рецепція ГАМК підлягають сезонним модуляціям та гальмуються за умов гормональної стимуляції процесів стероїдогенезу [3].

Стан ГАМК-ергічної системи надниркових залоз за умов гальмування синтезу стероїдів не вивчався, так як невідомий він і у хворих із патологією залози (синдром та хвороба Іценка-Кушинга). Зважаючи на це, метою роботи стало вивчення впливу тривалого експериментального екзогенного та ендогенного гіперкортицизму у щурів, а також гіперкортицизму у людей на активність

ферменту синтезу ГАМК та рецептування її плазматичними мембранами надниркових залоз.

## Матеріали та методи

Досліджено тканину кори надниркових залоз та тканину пухлин від 49 хворих, з них 5 - хворі з гормональнонеактивними пухлинами, 19 - хворі з гормональноактивними пухлинами, 25 - хворі на хворобу Іценка-Кушинга.

Досліди проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 150-200 г. Гідрокортизон (АТ "Фармак") в дозі 3,5 мг на 100 г маси тіла вводили протягом 4-10 днів; кортикотропін ("Synacthen Depot", Швейцарія) в дозі 2,5 од. на 100 г маси тіла - протягом 4 днів. Гормони вводили внутрішньом'язово. Тварин декапітували через 24 год після останньої ін'єкції та на 7-й день після відміни гідрокортизону у разі 10-денного його введення. Контрольним щурам у відповідній кратності вводили фізіологічний розчин.

Одержання плазматичних мембран з тканини надниркових залоз, визначення специфічного зв'язування  $^{14}\text{C}$ -ГАМК, активності глутаматдекарбоксілази у "без'ядерному" гомогенаті кори надниркових залоз хворих, вмісту білка у гомогенаті та фракції мембран, а також концентрації сумарних 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) у плазмі крові проводили, як описано раніше [3]. Умови розвитку та реєстрації флуоресценції 11-ОКС відповідали визначенню, в основному, концентрації кортикостерону, він же був застосований і у якості стандарту.

## Результати та їх обговорення

У табл. 1 наведені дані про відносну масу надниркових залоз та рівень сумарних 11-ОКС у плазмі крові щурів при тривалому введенні АКТГ та гідрокортизону. Після чотириразового введення кортикотропіну відносна маса надниркових залоз та вміст 11-ОКС у крові щурів значно збільшувалися, що свідчить про гіпертрофію надниркових залоз та підвищення синтезу і секреції кортикостерону. Відносна маса надниркових залоз щурів, які отримували гідрокортизон, зменшувалася лише при 10-денному, але не при 4-денному введенні та залишалася меншою і після відміни гормону. В той же час рівень 11-ОКС у крові щурів був значно зниженим вже за умов 4-денного введення гідрокортизону, що є наслідком різкого гальмування ГГНС. Про це свідчить і зниження рівня АКТГ у крові щурів [5].

Таблиця 1. Відносна маса надниркових залоз та концентрація 11-ОКС у крові щурів ( $M \pm m$ ) при введенні кортикотропіну і гідрокортизону

Умови експерименту	Фізіологічний розчин	Гормон
Відносна маса надниркових залоз, мг/100 г маси тіла		
Кортикотропін: 4-денне введення (6)	0,128 $\pm$ 0,005	0,397 $\pm$ 0,043*
Гідрокортизон: 4-денне введення (6-8)	0,126 $\pm$ 0,006	0,129 $\pm$ 0,006
10-денне введення (7-6)	0,141 $\pm$ 0,006	0,098 $\pm$ 0,008*
на 7-му добу після відміни (14-17)	0,185 $\pm$ 0,016	0,112 $\pm$ 0,008*
Концентрація 11-ОКС у крові, нмоль/л		
Кортикотропін: 4-денне введення (6)	781,8 $\pm$ 54,5	1140,6 $\pm$ 87,5*
Гідрокортизон: 4-денне введення (6-8)	566,3 $\pm$ 38,0	234,3 $\pm$ 22,8*
10-денне введення (7-6)	641,9 $\pm$ 15,2	238,1 $\pm$ 28,3*
на 7-му добу після відміни (14-17)	505,1 $\pm$ 72,6	159,2 $\pm$ 16,1*

Примітка. В усіх таблицях: у дужках вказана кількість спостережень; у таблицях 1-2:

\* -  $P < 0,05$  у порівнянні з контролем.

На 7-му добу після відміни гідрокортизону при 10-денному його введенні спостерігали подальше зменшення концентрації 11-ОКС у крові тварин, пов'язане, з одного боку, із повним виведенням з організму екзогенного гормону, а з другого - із збереженням стійкого гальмування активності ГГНС як на рівні центральних, так і периферичних її ланок. При цьому у надниркових

залозах під впливом гідрокортизону атрофуються головним чином пучкова і, частково, сітчаста зони кори. За даними літератури, на цей час у крові, що відтікає від надниркових залоз, рівень кортикостероїдів дуже низький [6]. Поряд із блокуванням усієї системи утворення глюкокортикоїдів залишаються, проте, практично незайнятими мінералокортикоїдна функція кори та мозковий шар надниркових залоз [7].

Таким чином, вивчення специфічного зв'язування  $^{14}\text{C}$ -ГАМК плазматичними мембранами надниркових залоз щурів ми проводили за умов суттєвої стимуляції або гальмування у надниркових залозах процесів стероїдогенезу. З'ясовано, що у першому випадку рецептування ГАМК було зменшено, а при 10-денному введенні гідрокортизону та після його відміни - різко збільшено (табл. 2). Слід зазначити, що ці зрушення відбувалися саме у той час, коли спостерігалися зміни відносної маси надниркових залоз та найбільш суттєві модуляції вмісту 11-ОКС у крові щурів. За умов менш тривалої за часом стимуляції стероїдогенезу після введення АКТГ чи пролактину рецептування ГАМК у корі надниркових залоз морських свинок також знижувалось [3]. Отже, отримані дані підтверджують раніше зроблений висновок про можливий зв'язок між станом ГАМК-ергічної системи клітин кори надниркових залоз та змінами функції залози і свідчать про гальмування рецептування медіатора при індукції процесів стероїдогенезу та активації його за умов, що призводять до блокування синтезу кортикостероїдів.

Таблиця 2. Специфічне зв'язування  $^{14}\text{C}$ -ГАМК ( $M \pm m$ , пмоль  $^{14}\text{C}$ -ГАМК/мг білка) плазматичними мембранами надниркових залоз щурів при введенні кортикотропіну і гідрокортизону

Умови експерименту	Фізіологічний розчин	Гормон
Кортикотропін: 4 дні введення (6)	19,8±2,40	8,01±1,38*
Гідрокортизон: 4-денне введення (6-8)	18,7±6,96	14,7±5,34
10-денне введення (6-5)	26,6±5,97	45,3±5,21*
На 7-му добу після відміни (7-5)	18,1±4,52	70,4±22,2*

При вивченні параметрів ГАМК-ергічної системи кори надниркових залоз хворих на хворобу чи синдром Іценка-Кушинга виникла потреба окреслити групи співставлення. При цьому ми зважили на той факт, що у позапухлинній тканині кори надниркових залоз від хворих з гормональнонеактивними пухлинами, як свідчать дані літератури, зберігається нормальний рівень стероїдсинтетичних процесів: активність цитохромів (P450c17 $\alpha$ , P450c21, P450c11 $\beta$ , P450c18, P450альдо) та вміст стероїдів як у гормональнонеактивній пухлині, так і у позапухлинній тканині не відрізняються від таких у тканині здорової залози [8]. Виходячи з цього, в наших дослідженнях позапухлинна тканина кори надниркових залоз від хворих з гормональнонеактивними пухлинами правила за контроль.

Клітини позапухлинної тканини кори надниркових залоз хворих із синдромом Іценка-Кушинга знаходяться за умов постійно підвищеного рівня кортикостероїдів в організмі, які секретуються гормональноактивною пухлиною. На певному етапі генезу захворювання пухлина набуває автономності регуляції [9], при цьому настає гальмування системи гіпоталамус-гіпофіз [10], зниження функціональної активності кори протилежної неуразеженої залози [11], іноді спостерігається навіть її атрофія [12]. Цей стан совоно позапухлинної тканини кори надниркових залоз хворих із синдромом Іценка-Кушинга, з певною мірою допущення, можна було б порівняти із тканиною залози у щурів за умов тривалого введення гідрокортизону. Проте, як свідчать наші дані [13], а також дані інших дослідників [14], не має морфоло-

Таблиця 3. Специфічне зв'язування  $^{14}\text{C}$ -ГАМК (пмоль  $^{14}\text{C}$ -ГАМК/100 мг білка) плазматичними мембранами та активність глутаматдекарбоксілази (мкмоль ГАМК/год/100 мг білка) у позапухлинній тканині надниркових залоз хворих з гормональнонеактивними та гормональноактивними пухлинами ( $M \pm m$ )

Позапухлинна тканина у разі пухлини	Специфічне зв'язування $^{14}\text{C}$ -ГАМК	Активність глутаматдекарбоксілази
Гормональнонеактивна (5)	23,3±4,85	22,8±5,14
Кортикостерома (6)	45,6±8,55*	18,4±5,85
Кортикоандростерома (3)	62,5±14,2*	12,8±2,90
Альдостерома (5)	13,4±5,81	8,60±1,30*

Примітка. У таблицях 3-4: \* -  $P < 0,05$  у порівнянні з позапухлинною тканиною кори надниркових залоз хворих з гормональнонеактивними пухлинами.

гічних свідчень про зниження функціональної активності позапухлинної тканини кори надниркових залоз хворих із синдромом Іценка-Кушинга. Висловлюється припущення, що при наявності гормональноактивної пухлини і позапухлинна тканина є відносно автономною щодо центральної та периферичної регуляції її функції [14].

Як видно з даних, що наведені у табл. 3, рівень специфічного зв'язування  $^{14}\text{C}$ -ГАМК плазматичними мембранами, які виділені з позапухлинної тканини, при наявності кортикостером або кортикоандростером вищий, ніж зв'язування медіатора плазматичними мембранами позапухлинної тканини кори надниркових залоз при наявності гормональнонеактивної пухлини. Позапухлинна тканина кори надниркових залоз при наявності альдостером не виявляє підвищеного рівня зв'язування амінокислоти, в той же час активність ферменту синтезу ГАМК у ній значно нижча, ніж у контрольній тканині, що не відмічається у випадку кортикостером та кортикоандростером. Отже, одержані дані свідчать про підвищення рецептування ГАМК мембранами кори надниркових залоз за умови, коли тканина знаходиться під впливом надлишку глюкокортикоїдів, що аналогічно даним, які одержані в експерименті при пригніченні стероїдогенезу внаслідок тривалого введення гідрокортизону (див. табл. 2). Крім того, звертає на себе увагу різний характер змін у активності ферменту синтезу ГАМК в корі надниркових залоз за умов порушення глюкокортикоїдної та мінералокортикоїдної функцій, що також виявляється в експериментальних умовах [3].

Специфічне зв'язування  $^{14}\text{C}$ -ГАМК плазматичними мембранами гіперплазованої тканини надниркових залоз або пухлинної тканини кортикостером не відрізняється від такого у "контрольній" (табл. 4). В той же час активність глутаматдекарбоксілази у гіперплазованій тканині від хворих на хворобу Іцен-

Таблиця 4. Специфічне зв'язування  $^{14}\text{C}$ -ГАМК (пмоль  $^{14}\text{C}$ -ГАМК/100 мг білка) плазматичними мембранами та активність глутаматдекарбоксілази (мкмоль ГАМК/год/100 мг білка) у позапухлинній тканині кори надниркових залоз хворих з гормональнонеактивними пухлинами, гіперплазованої тканині надниркових залоз хворих на хворобу Іценка-Кушинга та тканині кортикостером ( $M \pm m$ )

Об'єкт дослідження	Специфічне зв'язування $^{14}\text{C}$ -ГАМК	Активність глутаматдекарбоксілази
"Контрольна" тканина (5)	23,3±4,85	22,8±5,14
Гіперплазована тканина кори залози хворих на хворобу Іценка-Кушинга (25)	23,2±3,78	9,51±1,25*
Кортикостерома (11)	22,8±8,77	7,90±1,21*

ка-Кушинга та у тканині кортикостероми у 2-3 рази нижча, ніж у контролі. Зменшення активності глутаматдекарбоксилази ми спостерігали також у надниркових залозах морських свинок за умов стимуляції стероїдогенезу внаслідок уведення АКТГ чи пролактину [3].

Отже, інтенсивність синтезу ГАМК у гіперплазованій тканині кори надниркових залоз або кортикостеромі зменшується за умов підвищеного рівня секреції стероїдів. Факт, що у хворих на хворобу Іценка-Кушинга та у експериментальних тварин (див. табл. 2 та 4) ми знайшли неоднозначний ефект ендogenous гіперкортицизму на інтенсивність специфічного зв'язування амінокислоти плазматичними мембранами надниркових залоз може свідчити про порушення за умов патології внутрішньоклітинної реакції (чутливості) рецепторів ГАМК до підвищеного рівня АКТГ. Це припущення, побічно, підтверджується нашими даними про відсутність змін рецепції ГАМК у тканині кортикостером, де, як відомо, синтез та секреція стероїдів відбувається автономно і не залежить від рівня АКТГ, а також думкою про можливість певної автономії гіперплазованої кори надниркових залоз у хворих на хворобу Іценка-Кушинга [14, 15].

## Література

1. Ergo L., Wolf J.  $\gamma$ -Aminobutyric acid outside the mammalian brain // J. Neurochem. 1990, **54**, N 2, 363-372.
2. Tillakaratne N., Medina-Kauwe L., Gibson R. Gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues // Compar. Biochem. Physiol. 1995, **112**, N 2, 247-263.
3. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я., Мікоша О.С., Тронько М.Д. Деякі параметри ГАМК-ергічної системи кори надниркових залоз тварин у нормі та за умов стимуляції стероїдогенезу // Фізіол. ж. 1994, **39**, N 3-4, 8-13.
4. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я., Комиссаренко И.В., Лучицкий Е.В. Влияние ГАМК-ергических препаратов на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных болезнью Иценко-Кушинга // Пробл. эндокринологии. 1991, **37**, N 4, 28-31.
5. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я. Образование гамма-аминомасляной кислоты из глутамата и путресцина в синапсомегах гипоталамуса и гиппокампа крыс и регуляция этих процессов глукортиккоидами // Биохимия. 1991, **56**, N 5, 846-853.
6. Гаджиев М.М. Влияние рентгеновского облучения на функцию коры надпочечников // Докл. АН БССР. 1968, N 12, 963-966.
7. Тайц М.Ю. Нейрогуморальные механизмы рефлекторных реакций / Минск: Наука и техника, 1967. 126 с.
8. Morioka M., Tanaka H., Ohashi Y. et al. The analysis of steroidogenic activity in nonhyperfunctioning adrenocortical adenoma // Endocrine J. 1997, **44**, N 5, 647-653.
9. Комиссаренко И.В., Чебан А.К., Рыбаков С.И. Болезнь и синдром Иценко-Кушинга // Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях. К.: Здоров'я, 1984, 67-110.
10. Лучицкий Е.В., Валуева Г.В., Марков В.В. и др. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при синдроме Иценко-Кушинга // Пробл. эндокринологии. 1989, **35**, N 6, 38-42.
11. Югринов О.Г., Славнов В.Н., Комиссаренко И.В., Чебан А.К. Диагностика заболеваний коры надпочечных желез с помощью радиоиммунологического анализа содержания гормонов в пробах крови из нижней полой вены и ее притоков // Мед. радиол. 1984, **24**, N 2, 37-41.
12. Бухман А.И., Свириденко Н.Ю. Некоторые соображения о диагностической ценности различных методов распознавания опухолей надпочечников // Терап. архив. 1988, **60**, N 9, 123-124.
13. Рыбаков С.И. Клиника, диагностика и лечение гормональноактивных опухолей коркового вещества надпочечниковых желез: Автореф. дисс. докт. мед. наук. К., 1990. 25 с.
14. Синдром Иценко-Кушинга / Под ред. В.Г. Баранова, А.И. Нечая. Л.: Медицина, 1988. 224 с.
15. Юдаев Н.А. Стероидные гормоны, их образование и механизм действия // Вест. АМН СССР. 1969, N 7, 12-23.

**ГАМК-ергическая система коры надпочечников у больных с синдромом и болезнью Иценко-Кушинга и у крыс при гиперкортицизме**

Т.М. Мишунина, В.Я. Кононенко, С.И. Рыбаков

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

Изучены активность фермента синтеза ГАМК и ее рецепция плазматическими мембранами внеопухолевой и опухолевой тканей коры надпочечников больных с синдромом Иценко-Кушинга и гиперплазированной ткани коры надпочечников больных болезнью Иценко-Кушинга, а также надпочечников крыс при многократном введении кортикотропина или гидрокортизона. Установлено, что активность глутаматдекарбоксилазы значительно снижена в коре надпочечников больных болезнью Иценко-Кушинга и ткани кортикостеромы. Во внеопухолевой ткани коры надпочечников больных обнаружили повышение рецептирования ГАМК, а в гиперплазированной ткани коры надпочечников больных болезнью Иценко-Кушинга или в ткани кортикостеромы рецептирование аминокислоты не отличалось от контроля (внеопухолевая ткань коры надпочечников больных с гормональнонеактивными опухолями). Рецептирование медиатора плазматическими мембранами надпочечников крыс резко повышено в условиях торможения процессов стероидогенеза и снижено при стимуляции последних.

*Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота, надпочечники, болезнь и синдром Иценко-Кушинга.*

**GABA-ergic system of the adrenal cortex in patients with Cushing's syndrome and disease, and rats with experimental hypercorticism**

T.M. Mishunina, V.Ya. Kononenko, S.I. Rybakov

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

The activity of GABA synthesis enzyme and its reception by plasma membranes of extratumoral and tumoral tissue in patients with Cushing's syndrome and hyperplastic adrenocortical tissue of patients with Cushing's disease, as well as in the rat adrenal under repeated administration of corticotropin or hydrocortisone were studied. It has been established that glutamate decarboxylase activity was significantly decreased in the adrenal cortex of patients with Cushing's disease and in the corticosteroma tissue. In extratumoral tissue of the adrenal cortex of patients an increase in GABA reception has been found, and in hyperplastic adrenocortical tissue of patients with Cushing's disease or in the corticosteroma tissue amino acid reception did not differ from the control (extratumoral adrenocortical tissue of patients with nonfunctioning tumors). The reception of the mediator by plasma membranes of the rat adrenal was sharply increased under inhibition of processes of steroidogenesis, and it was decreased under stimulation of these processes.

*Key words:  $\gamma$ -aminobutyric acid, adrenal cortex, Cushing's disease and syndrome.*

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА РІВЕНЬ КОРТИКОСТЕРОНУ І ПРОЛАКТИНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА РІЗНОЇ ДОВЖИНИ ФОТОПЕРІОДУ ТА ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

І. І. Заморський, В. П. Пішак, Г. І. Ходоровський

Буковинська державна медична академія, 58000 Чернівці, Україна

Досліджено вплив мелатоніну на тлі гострої гіпобаричної гіпоксії за трьох умов освітлення — звичайних умов у весняно-літній період року, постійних освітлення та темряви протягом одного тижня — на рівні пролактину та кортикостерону в плазмі крові статевонезрілих самців білих щурів. Встановлено, що дія мелатоніну за гострої гіпоксії на рівні гормонів залежить від довжини фотоперіоду: за постійного освітлення мелатонін підвищує рівень пролактину і знижує рівень кортикостерону, а за постійної темряви діє навпаки.

*Ключові слова:* мелатонін, кортикостерон, пролактин, фотоперіод, гостра гіпобарична гіпоксія, плазма крові щурів.

Прийняття до фотоперіодичних змін у довкіллі забезпечує живим організмам підвищення здатності переносити небезпечні для життєдіяльності умови середовища, зокрема в зимовий період року [1]. Фотоперіодичні реакції поширюються на діяльність репродуктивної системи [2], механізми адаптації до холоду [3], темпи постнатального розвитку і засвоєння їжі [4], стосуються синтезу і секреції більшості гормонів та виникають не тільки у тварин, але й у людини [5]. Вважають [4], що ключовим механізмом, який реалізує сезонні (тобто залежні від довжини фотоперіоду) зміни метаболічних процесів, є зміни фазового кута між добовими коливаннями секреції пролактину і глюкокортикоїдів. Одночасно ці ж гормони є “гормонами стресу” [6], і рівень їх секреції збільшується у відповідь на гострий стрес [7]. При цьому, глюкокортикоїди сприяють розвитку стресової реакції [8], а пролактин підвищує антистресовий захист організму [6].

Одним з центральних регуляторів утворення та секреції цих гормонів є шишкоподібне тіло (пінеальна залоза, епіфіз мозку) — головний хронобіологічний нейроендокринний трансдуктор [9], який перетворює закодовану у нервових імпульсах довжину фотоперіоду у гормональний сигнал зміни рівня циркулюючого пінеального мелатоніну, що синхронізує ритми периферичних тканин [10]. При цьому шишкоподібне тіло справляє модулюючий вплив на активність кори надниркових залоз [11] та утворення пролактину в гіпоталамо-гіпофізарній системі [7], водночас здійснюючи антистресовий захист нервової та інших тканин організму [12]. Однак конкретні факти про напрямки зміни секреції пролактину і глюкокортикоїдів за дії мелатоніну залишаються суперечливими: зареєстровано як зростання, так і зменшення циркулюючих рівнів цих гормонів після введення мелатоніну експериментальним тваринам [7, 11]. Можна припустити, що характер впливу мелатоніну на рівні пролактину і глюкокортикоїдів буде залежати від довжини фотоперіоду. Особлива необхідність у задіянні пінеальної регуляції виникає при різких відхиленнях у нормальній діяльності організму [11], які виникають за екстремальних стресових впливів, зокрема за гострої гіпоксії. Тому метою дослідження стало встановлення характеру впливу мелатоніну за гострої гіпобаричної гіпоксії на тлі різної дов-

жини фотоперіоду на рівні у плазмі крові щурів пролактину і кортикостерону [13].

## Матеріали та методи

Експерименти здійснені на 127 статевонезрілих самцях беспородних білих щурів масою 65–75 г, які доросли на момент закінчення досліджень ювенільного віку 5,5–6,0 тижнів. За тиждень до початку моделювання фотоперіодичних змін визначали стійкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії і в подальшому використовували лише середньостійких тварин [14]. Фотоперіодичні зміни в організмі тварин моделювали протягом одного тижня за допомогою трьох режимів освітлення: 1) природна зміна світлової і темної фаз доби у весняно-літній період року — звичайне освітлення, при цьому співвідношення світлової і темної фаз доби в середньому дорівнювало 16 год : 8 год; 2) постійне світло протягом доби; 3) постійна цілодобова темрява. Доступ до тих тварин, які знаходились за суворо дотриманих умов постійної темряви, здійснювали тільки при слабкому (2 лк) червоному світлі. Дослідження здійснені на статевонезрілих щурах у зв'язку з тим, що саме в такий критичний період статевого дозрівання можна моделювати протягом невеликого проміжку часу (одного тижня) вірогідні фотоперіодичні зміни в організмі тварин [15]. Після моделювання фотоперіодичних змін частині тварин за 30 хв до дії гострої гіпоксії внутрішньочеревинно вводили мелатонін ("Sigma", США) у дозі 1 мг на кг маси тіла в 0,1% розчині етанолу. Мелатонін вводили в фармакологічних дозах, які перевищують фізіологічні концентрації циркулюючого мелатоніну [16], однак саме такі дози при внутрішньочеревинному введенні створюють фізіологічні концентрації мелатоніну в лікворі [17]. Контрольним тваринам та частині піддослідних тварин, яких піддавали дії гострої гіпоксії, вводили еквівалентну кількість розчинника. Гостру гіпобаричну гіпоксію моделювали в модифікованій проточній барокамері шляхом імітації підйому щурів на висоту 12000 м зі швидкістю 50 м/с. На "висотному плато" щурів витримували до моменту другого агонального вдиху, після чого здійснювали "спуск" на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин.

Евтаназію щурів виконували в світловий період доби шляхом декапітації через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії або через 1 год після введення мелатоніну. Кров тварин збирали у попередньо оброблені ЕДТА центрифужні пробірки та центрифугували 15 хв при 600 g. Отриману плазму заморожували і зберігали до проведення подальших досліджень при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові визначали за допомогою радіоімунних наборів "Corticosterone (For Rats and Mice)" ("ISN", США), що спеціально пристосовані для визначення кортикостерону щурів, та "РІА-ПРОЛАКТИН-ІР" ("ІБОХ", Білорусь), який виробляється для визначення пролактину в плазмі людей. Останній набір використовували для визначення пролактину у щурів, оскільки імунологічні властивості пролактину у всіх ссавців однакові і, відповідно, антитіла до людського пролактину мають високу перехресну реактивність до пролактину щурів [18]. Аналіз проб проводили у відповідності до інструкцій з використання наборів і наявних у літературі рекомендацій [19] та виражали концентрацію кортикостерону у мкмоль на л плазми, а концентрацію пролактину - у мкг на л плазми. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм "STATISTICA 5.0" з використанням для оцінки вірогідності різниць окремих груп даних параметричного (t Стьюдента) та непараметричних (Вілкоксона, U Манна-Уїтні) критеріїв, а також дисперсійного аналізу "ANOVA".

## Результати та їх обговорення

Наведені в таблиці результати дослідів вказують, що збільшення і зменшення довжини фотоперіоду відповідно за постійних освітлення і темряви приводить до зростання концентрації пролактину в плазмі крові інтактних тварин порівняно з даними за звичайних умов освітлення. Водночас збільшення довжини фотоперіоду супроводжується зменшенням рівня кортикостерону. Отримані дані можна пояснити, якщо врахувати те, що, з одного боку, пінеалоцити виробляють речовини з пролактостатиновою та кортикотропін-подібною активностями [7], а з іншого — мелатонін (за звичайного фотоперіоду) може збільшувати концентрацію пролактину в плазмі крові як у щурів, так і у людини [20]. Тому постійне світло, як фактор, який пригнічує активність шишкоподібного тіла та фактично відповідає функціональній пінеалектомії [21], імовірно одночасно зменшує вироблення пінеальних пролактостатинової та АКТГ-подібної речовин, що збільшує рівень пролактину та зменшує рівень глюкокортикоїдів в плазмі крові. За постійної темряви, коли концент-

рація мелатоніну в організмі стає максимальною [10, 22], також збільшується, хоча і меншою мірою, рівень пролактину в плазмі крові.

Введення тваринам одного розчинника (етанолу) без мелатоніну призводить до зростання рівня кортикостерону за всіх трьох умов освітлення, що, очевидно, пов'язано з реакцією на стрес, який виникає в організмі тварин при внутрішньочеревинній ін'єкції, та узгоджується з даними літератури [13]. Одночасно рівень іншого "гормону стресу" пролактину підвищується за звичайного освітлення, залишаючись високим за постійного світла. При цьому, рівні і кортикостерону, і пролактину нижчі в темряві порівняно з умовами постійного освітлення, що вказує на меншу реактивність стрес-реалізуючих (за термінологією Меєрсона Ф.З. [23]) систем організму за постійної темряви.

Таблиця. Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові ювенільних щурів за гострої гіпобаричної гіпоксії та різної довжини світлового періоду ( $M \pm m$ ,  $n = 7$ )

Умови освітлення	Характер впливу	Рівень кортикостерону, мкмоль/л	Рівень пролактину, мкг/л
Звичайне освітлення	Інтактні тварини	0,33±0,03	7,4±0,61
	Контроль (0,1% розчин етанолу)	1,32±0,15 <sup>^</sup>	11,5±0,96 <sup>^</sup>
	Гіпоксія і етанол	1,00±0,04 <sup>^</sup>	13,7±1,43 <sup>^</sup>
	Мелатонін	1,48±0,15	12,9±0,98
	Гіпоксія і мелатонін	2,62±0,24 <sup>^****</sup>	17,5±1,39 <sup>^***</sup>
Постійне світло	Інтактні тварини	0,22±0,02 <sup>+</sup>	18,5±1,42 <sup>+</sup>
	Контроль (етанол)	1,16±0,12 <sup>^</sup>	17,6±1,60 <sup>+</sup>
	Гіпоксія і етанол	2,90±0,16 <sup>^{++}</sup>	9,3±0,91 <sup>^{++}</sup>
	Мелатонін	1,20±0,11	20,4±2,13
	Гіпоксія і мелатонін	0,74±0,06 <sup>^****</sup>	16,4±1,62 <sup>^***</sup>
Постійна темрява	Інтактні тварини	0,30±0,04	10,9±1,07 <sup>+</sup>
	Контроль (етанол)	0,71±0,08 <sup>^{##}</sup>	12,0±1,35 <sup>^{#}</sup>
	Гіпоксія і етанол	1,49±0,16 <sup>^{###}</sup>	6,8±0,62 <sup>^{###}</sup>
	Мелатонін	2,52±0,26 <sup>^{+++###}</sup>	7,1±0,74 <sup>^{+++###}</sup>
	Гіпоксія і мелатонін	2,72±0,16 <sup>^{**}</sup>	6,9±0,65 <sup>^{*}</sup>

Примітки: <sup>^</sup> P<0,05 відносно даних у інтактних щурів за тих же умов освітлення;

<sup>\*</sup> P<0,05 відносно контрольних даних за тих же умов освітлення;

<sup>+</sup> P<0,05 відносно контрольних даних за звичайного освітлення;

<sup>#</sup> P<0,05 відносно контрольних даних за постійного освітлення;

<sup>\*\*</sup> P<0,05 відносно даних після гіпоксії за тих же умов освітлення;

<sup>^{++}</sup> P<0,05 відносно даних після гіпоксії за звичайного освітлення;

<sup>^{##}</sup> P<0,05 відносно даних після гіпоксії за постійного освітлення;

<sup>^{\*\*\*}</sup> P<0,05 відносно даних після введення мелатоніну за тих же умов освітлення;

<sup>^{+++}</sup> P<0,05 відносно даних після введення мелатоніну за звичайного освітлення;

<sup>^{###}</sup> P<0,05 відносно даних після введення мелатоніну за постійного освітлення

Гостра гіпоксія на тлі введення розчинника за звичайних умов освітлення не змінює рівні пролактину і кортикостерону, що співпадає з даними літератури: вірогідне зростання рівня кортикостерону в крові щурів зареєстровано лише у низькостійких до гіпоксії щурів [24], а підвищення рівня пролактину за дії гострих стресорів дуже швидкоплинне і досягає піка вже на п'ятнадцятій хвилині та повертається до початкових рівнів через 40 хв після дії стресора [25]. За постійних світла і темряви рівень пролактину знижується, а кортикостерону — підвищується. При цьому рівень кортикостерону за постійного ос-

вітлення є найвищим серед всіх досліджених груп тварин, а за постійної темряви він вірогідно не відрізняється від аналогічного показника за звичайного освітлення. Водночас рівень пролактину зменшується до показників, що суттєво не відрізняються від таких же у інтактних тварин за звичайних умов освітлення. Отже, при постійному освітленні механізми резистентних реакцій на гострі стресові впливи за участю глюкокортикоїдів максимально посилюються на тлі зменшення активності стрес-лімітуючих механізмів за участю пролактину. Це може швидко призводити до виснаження всіх систем організму [8] та посилювати деструктивну дію гіпоксії, оскільки підвищені рівні глюкокортикоїдів сприяють пошкодженню нейронів гіпокампа та інших структур головного мозку [7, 26].

Мелатонін без дії гіпоксії за звичайних умов освітлення і постійного освітлення суттєво не впливає на концентрації в плазмі кортикостерону і пролактину, що співпадає з даними інших авторів [11, 27]. За умов постійної темряви рівень кортикостерону підвищується, а пролактину — знижується. Такі зміни можна пояснити підвищеним синтезом у шишкоподібному тілі за умов тривалої темряви пролактостатинової і кортикотропінподібної (імовірно аргінін-вазотоцину [11]) речовин [7]. Оскільки вважають, що мелатонін є своєрідним рилізінг-фактором для вивільнення з пінеалоцитів пінеальних пептидів [22], можна припустити, що ін'єкція мелатоніну посилює вивільнення кортикотропінподібної і пролактостатинової речовин з пінеалоцитів та підвищує утворення кортикостерону і знижує секрецію пролактину. Наведені припущення участі шишкоподібного тіла у реалізації дії мелатоніну на секрецію пролактину і кортикостерону підтверджуються відсутністю змін у рівнях досліджених гормонів за умов постійного освітлення, тобто тоді, коли функціональна активність пінеалоцитів пригнічена [9, 10, 22]. З іншого боку, з даних літератури відомо [28], що хронічні ін'єкції мелатоніну зменшують рівень пролактину в плазмі. У темряві в організмі циркулюють високі рівні мелатоніну [10, 21], тому ін'єкція досить високої (фармакологічної [16]) дози мелатоніну на тлі його високих ендогенних рівнів можливо призводить до падіння рівня пролактину в плазмі. Отримані нами дані узгоджуються з концепцією Арушаняна Е.Б. і співавт. [11] про існування не однозначного стимулюючого чи інгібуючого впливу мелатоніну на активність окремих ланок ендокринної системи, а здійснення шишкоподібним тілом поправочної модуляції ендокринних залоз, що найбільше проявляється у випадку різких відхилень від нормального стану регулюючих систем організму, зокрема за екстремальних стресових ситуацій.

Введення мелатоніну на тлі гострої гіпоксії підвищує рівень кортикостерону за звичайного освітлення і постійної темряви, а за постійного освітлення — знижує (порівняно з даними у тварин, яким вводили перед гіпоксією етанол). Одночасно рівень пролактину підвищується при постійному світлі, а у темряві та при звичайному освітленні суттєво не відрізняється від показників за гіпоксії і введення розчинника. Хоча абсолютний рівень пролактину в плазмі крові, порівняно з відповідним контролем, залишається помітно нижчим за постійної темряви. Отже, при постійному світлі, саме тоді, коли деструктивний вплив гіпоксії має найбільш виражений характер [29], мелатонін обмежує дію глюкокортикоїдів через зниження рівня кортикостерону у крові та сприяє дії пролактину.

Відомо [6], що пролактин усуває інволюцію тимуса і гіпертрофію надниркових залоз, попереджає розвиток виразок у шлунку після дії стресу та збільшує виживання щурів за умов гострого стресу. Тому за умов гіпоксії зростання під дією мелатоніну зниженого за постійного світла рівня пролактину (імовірно за рахунок усунування інгібіторного впливу дофаміну на секрецію пролактину [30], а також можливої модуляції опіоїдергічних ре-

цепторів [31]) та зниження підвищеного рівня кортикостерону буде посилювати резистентність тварин до гострої гіпоксії. Водночас підвищення рівня кортикостерону під впливом мелатоніну за звичайного освітлення та, особливо, за постійної темряви, на наш погляд, буде посилювати ті резистентні механізми відповіді на гостру гіпоксію, які недостатньо задіяні у тварин за таких умов освітлення. Крім того, показано [11], що глюкокортикоїди сприяють активації шишкоподібного тіла, яке обмежує стресорні реакції та здійснює антистресовий [12], антиоксидантний [10, 17, 29] і антигіпоксичний [29] захист головного мозку та інших тканин. При цьому, глюкокортикоїди підвищують чутливість постсинаптичних  $\beta$ -адренорецепторів на поверхні пінеалоцитів та поліпшують взаємодію цих рецепторів з аденілатциклазою [32]. Через це підвищення рівня кортикостерону за умов постійної темряви і введення екзогенного мелатоніну може посилювати утворення ендogenous мелатоніну та інших пінеальних гормонів і сприяти антигіпоксичному захисту організму.

Таким чином, на підставі дослідження рівнів “простресового” (стрес-реалізуючого) і “антистресового” (стрес-лімітуючого) гормонів — кортикостерону і пролактину — можна дійти висновку, що шишкоподібне тіло та його гормон мелатонін не завжди тільки обмежують дію глюкокортикоїдів, реалізуючи лише стрес-лімітуючі механізми адаптації до гострих стресових впливів. Вони є загальними координаторами відповіді організму на стресові впливи, зокрема на дію гіпоксії, і здійснюють про- або антистресову дію в залежності від довжини фотоперіоду.

## Висновки

1. Шишкоподібне тіло за участю мелатоніну здійснює координацію гормональної відповіді організму на гострі стресові впливи в залежності від характеру фотоперіоду.

2. Модулюючий вплив мелатоніну на гормональні системи адаптації до гострої гіпоксії залежить від довжини фотоперіоду: за постійного світла мелатонін посилює активність стрес-лімітуючих систем за участю пролактину і обмежує активність стрес-реалізуючих систем за участю кортикостерону, а за постійної темряви діє навпаки.

## Література

1. Хоффман К. Фотопериодизм у позвоночных // Биологические ритмы: Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Ашофа. М.: Мир, 1984, 2, 130–163.
2. Lincoln G. A. Seasonal aspects of testicular function // H. Burger, D. de Krestler (eds.). The testis. New York: Raven Press, 1989, 329–385.
3. Heldmaier G., Steinlechner S., Kafael J., Kiansky P. Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and glucosaminoglycans and brown adipose tissue // Science. 1981, 212, N 4497, 917–919.
4. Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Поспый В. С. Проблемы медицинской биоритмологии. М.: Медицина, 1985. 208 с.
5. Wehr T. A., Moul D. E., Barbato G. et al. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans // Am. J. Physiol. 1993, 265, N 4 (Pt. 2), R846–857.
6. Юматов Е. А. Нейромедиаторная интеграция эмоционального возбуждения и механизмы устойчивости к стрессу // Вестн. Рос. АМН. 1995, № 11, 9–16.
7. Гудошников В. И., Чернилевский В. Е. Биоритмы и возрастные изменения гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы // Докл. Моск. об-ва испыт. природы. Общ. биол. 1989–1990 гг. Некот. биофиз. аспекты исслед. жив. систем / Моск. об-во испыт. природы при МГУ. М., 1992, 141–144.
8. Кулинский В. И., Ольховский И. А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях — резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // Успехи совр. биол. 1992, 112, вып. 5-6, 697–714.

9. Axelrod J. The pineal gland as a neuroendocrine transducer: [Pap.] Meet. FESN Study Group "Circadian Rhythms", Geneva, Apr. 4-6, 1991 // Discuss. Neurosci. 1992, 8, N 2-3, 52-53.
10. Reiter R. J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation // Front. Neuroendocrinol. 1995, 16, N 4, 383-415.
11. Арушанян Э. Б., Арушанян Л. Г., Эльбекян К. С. Место эпифизарно-адреноркортикальных отношений в поправочной регуляции поведения // Успехи физиол. наук. 1993, 24, № 4, 12-28.
12. Арушанян Э. Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук. 1996, 27, № 3, 31-50.
13. Shimizu K., Amagaya S., Ogihara Y. Analysis of corticosterone in the serum of mice and rats, using high performance liquid chromatography // J. Chromatog. 1983, 272, p.170.
14. Березовский В. А., Бойко К. А., Клименко К. С. и др. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / Под общ. ред. В. А. Березовского. К.: Наукова думка, 1978. 216 с.
15. Заморський І. І. Вплив зруйнування латерального ядра перегородки мозку на фотоперіодичні зміни андрогенної функції сім'яників щурів // Ендокринологія. 1998, 3, № 2, 156-162.
16. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1997, 83, № 8, 1-13.
17. Малиновская Н. К. Роль мелатонина в организме человека // Клини. мед. 1998, №10, 15-22.
18. Tavernier V., Thenot J.P., Parrod M., Bromet N. A noncompetitive enzyme-immunoassay for rat prolactin // J. Immunoass. 1995, 16, N 1, 81-96.
19. Резников А.Г. Методы определения гормонов. Справочное пособие. К.: Наукова думка, 1980. 400 с.
20. Aleandri V., Spina A. The pineal gland and reproduction // Hum. Reprod. Upd. 1996, 2, N 3, 225-235.
21. Ostrowska Z., Buntner B., Zwiriska-Korczała K., Kniazewski B. Wplyw warunkow dlugiego i krotkiego dnia na rytm dobowy testosteronu u szczurow // Acad. med. siles. 1990, 21, 17-23.
22. Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. 1997, 29, № 3, 212-237.
23. Меерсон Ф. З. Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины // Успехи физиол. наук. 1991, 22, № 2, 52-89.
24. Горячева Т. В., Дудченко А. М., Спасская М. Е. и др. Различия гормонального статуса у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс // Бюлл. эксперим. биол. мед. 1993, 115, № 7, 46-48.
25. Reis F.M., Santos M.A.R., Reis A.M., Coimbra C.C. Alterations in plasma prolactin and glucose-levels induced by surgical stress in hyperprolactinemic female rats // Braz.J. N ed. 1996, 29, N 6, 811-815.
26. Sapolsky R., Brooke S., Becky S.-B. Methodologic issues in studying glucocorticoid-induced damage to neurons // J. Neurosci. Meth. 1995, 58, N 1-2, 1-15.
27. Shacoori V., Saiag B., Lemay V. et al. Effects of melatonin in vivo upon luteinizing hormone and prolactin releases induced by opiate receptor antagonists in adult male rats // J. Endocrinol. Invest. 1996, 19, N 2, 76-82.
28. Esquifino A.I., Moreno M.L., Steger R.W. Effects of chronic melatonin administration on adrenal medulla catecholamine metabolism in adult male golden hamsters // J. Pineal Res. 1994, 16, N 3, 154-158.
29. Заморський І. І. Пішак В. П., Мещишєн І. Ф. Вплив мелатоніну на фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Фізіол. журн. 1999, 45, № 4, 69-76.
30. Okada M. Dopaminergic system mediation of stimulatory effect of melatonin on secretion of prolactin // J. Obstet. Gynaecol. 1995, 21, N 4, 411-417.
31. Shacoori V., Saiag B., Rault B. Melatonin modifies prolactin release induced by opiate antagonists in male rats // Endocr. Res. 1995, 21, N 3, 545-553.
32. Troiani M.E., Reiter R.J., Vaughn M.K. et al. The depression in rat pineal melatonin production after saline injection at night may be elicited by corticosterone // Brain Res. 1988, 450, 18-24.

**Влияние мелатонина на уровень кортикостерона и пролактина в плазме крови крыс при разной длине фотопериода и острой гипоксии**

И. И. Заморский, В. П. Пишак, Г. И. Ходоровский

*Буковинская государственная медицинская академия, 58000 Черновцы, Украина*

Исследовано влияние мелатонина на фоне острой гипобарической гипоксии при трех условиях освещения — обычных условиях освещения в весенне-летний период года, постоянных освещении и темноте в течение одной недели — на уровень пролактина и кортикостерона в плазме крови неполовозрелых самцов белых крыс. Установлено, что действие мелатонина при острой гипоксии на уровни гормонов зависит от длины фотопериода: при постоянном освещении мелатонин повышает уровень пролактина и снижает уровень кортикостерона, а при постоянной темноте действует наоборот.

*Ключевые слова:* мелатонин, кортикостерон, пролактин, фотопериод, острая гипобарическая гипоксия, плазма крови крыс.

**Melatonin effect on corticosterone and prolactin levels in rats' blood plasma under different duration of the photoperiod and acute hypoxia**

I. I. Zamorsky, V. P. Pishak, G. I. Khodorovsky

*Bucovyna State Medical Academy, 58000 Chernivtsy, Ukraine*

Melatonin effect on blood plasma prolactin and corticosterone levels in immature male white rats in acute hypobaric hypoxia was investigated under three conditions of lighting — natural conditions of lighting in the spring-summer period of a year, constant lighting and constant darkness during one week. It was established that under acute hypoxia melatonin action on the hormone levels depended on duration of the photoperiod: melatonin raised prolactin level and reduced corticosterone level under constant lighting, but it produced opposite effects under constant darkness.

*Key words:* melatonin, corticosterone, prolactin, photoperiod, acute hypobaric hypoxia, rats' blood plasma.

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР З РАДІАЦІЙНО ІНДУКОВАНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ В РАННІ СТРОКИ ПІСЛЯ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАННОЇ КУЛЬТУРИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПОРОСЯТ

М.Д.Трощко, І.І.Дроздович, І.П.Пастер

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

Внутрішньочеревне введення щурам лінії Вістар по 2,775 МБк йоду-131 призводить до посилення функціональної активності тиреотропних клітин аденогіпофіза та вірогідного зменшення об'єму ядер нейроцитів перивентрикулярної частини паравентрикулярного ядра (ПВЯ) і каудальної частини аркуатного ядра (АЯ) гіпоталамуса. Ксенотрансплантація (КТ) органної культури щитовидної залози новонароджених поросят (ОКЩЗНП) через 17 діб відновлює функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарної системи в опромінених щурах (за винятком нейроцитів каудальної частини АЯ, в яких не спостерігається повна нормалізація показників об'єму ядер).

*Ключові слова:* радіаційно індукований гіпотиреоз, щитовидна залоза, органна культура, ксенотрансплантація, гіпофіз, гіпоталамус.

Ксенотрансплантація щитовидної залози (ЩЗ) є одним з сучасних методів терапії стійкого гіпотиреозу, оскільки дозволяє звільнити таких хворих від тривалого медикаментозного лікування [1, 2]. Однак до теперішнього часу неясно, яким чином трансплантована тиреоїдна тканина може впливати на механізми зворотного зв'язку між гіпоталамусом, гіпофізом, ЩЗ і, навпаки, яким чином ці ендокринні залози можуть впливати на трансплантовану тканину [3].

Метою нашої роботи було вивчення морфофункціональної характеристики гіпоталамо-гіпофізарної системи щурів лінії Вістар з радіаційно індукованим гіпотиреозом після КТ ОКЩЗНП.

### Матеріали та методи

Щурам-самцям лінії Вістар масою тіла 100-150 г, які утримувалися в звичайних умовах віварію, вводили внутрішньочеревно по 2,775 МБк йоду-131 (Дослідне підприємство "Радио-препарат" Інституту ядерної фізики АН Узбекистану) у вигляді NaI в 0,3 мл 0,9%-ного розчину NaCl. Контрольні тварини отримували 0,9%-ний розчин NaCl в тому ж об'ємі. Контрольні та дослідні тварини утримувались окремо, що виключило можливість опромінення щурів контрольної групи.

На 18-у добу після введення радіойоду (РЙ) проводили КТ. Під ефірним наркозом в підшкірну жирову основу передньої черевної стінки щурів вводили 3-добову ОКЩЗНП, яку готували розробленим у нашому інституті методом [2].

Тварин забивали (під ефірним наркозом) декапітацією на 18-у, 25-у і 35-у добу після введення РЙ та на 7-у і 17-у добу після проведення КТ; видаляли гіпофіз та гіпоталамічну ділянку мозку, які зразу ж фіксували у рідині Буена для подальшого гістологічного дослідження. Приготовлені парафінові зрізи забарвлювали: гіпофіза - альдегід-фуксином, гіпоталамуса - крезин-ловим фіолетовим. За допомогою гвинтового окуляр-мікрометра в нейронах перивентрикулярної частини ПВЯ і каудальної частини АЯ гіпоталамуса вимірювали більший та менший діаметри ядер нейронів для визначення їхнього об'єму згідно формули:

$$V = 4/3 \times \pi \times a \times b^2,$$

де  $\pi$  - (3,14159...);

a - більший радіус ядра нейрона;

b - менший радіус ядра нейрона.

Статистичну обробку експериментальних результатів проводили за методами варіаційної статистики із використанням критерію t Стюдента.

## Результати та їх обговорення

На 30-у добу після введення РЙ поглинута доза становила для щитовидної залози 270 Гр і для тіла - 25 сГр [4].

Проведені паралельно (на цих самих тваринах) дослідження морфофункціонального стану тиреоїдної системи показали, що внутрішньочеревне введення щурам РЙ в дозі 2,775 МБк призводить до значних деструктивних змін гістоструктури щитовидної залози та статистично вірогідного зниження концентрації тиреоїдних гормонів, що свідчить про розвиток стійкого гіпотиреозу [5]. Гістохімічне вивчення структури аденогіпофіза показало, що в щурів контрольної групи виявляються досить численні тиреотропоцити з різним вмістом альдегід-фуксифільної зернистості; цитоплазма деяких з них на периферії вакуолізована (мал. 1а).

Через 18 діб (і в подальшому до 35-ої доби) після внутрішньочеревного введення щурам по 2,775 МБк РЙ спостерігається деяка гіпертрофія тиреотропних клітин та їх ядер і особливо виразні ознаки дегрануляції (мал. 1б). У цитоплазмі більшості клітин визначається відносно невелика кількість секреторних гранул, що варіюють за розміром. Деякі тиреотропоцити (внаслідок практично повної дегрануляції цитоплазми) набувають вигляду клітин-тіней і на світлооптичному рівні практично не визначаються, що зумовлює зниження щільності розподілу цього клітинного пула в аденогіпофізі. В поодиноких клітинах значно інтенсивніше (ніж в контрольних препаратах) забарвлюються відростки. Ці дані свідчать про посилення функціональної активності тиреотропних клітин аденогіпофіза після введення РЙ, що може супроводжуватися підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в крові щурів.

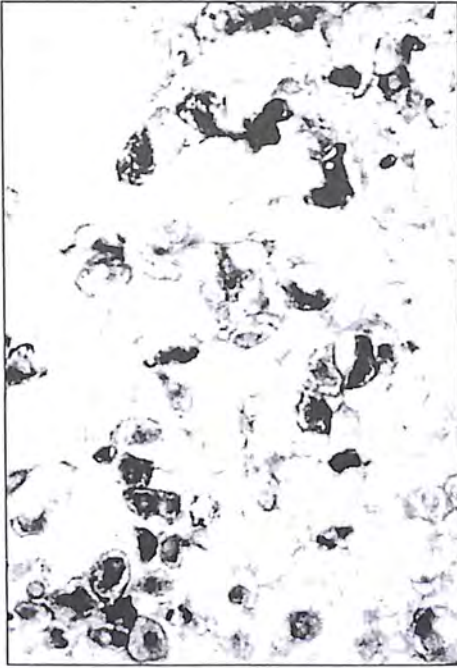
Проведений морфометричний аналіз нейроцитів в деяких ядрах гіпоталамуса щурів показав, що через 28 діб після введення РЙ спостерігається вірогідне зменшення об'єму ядер нейроцитів перивентрикулярної частини ПВЯ і каудальної частини АЯ на 43,6% і 22,5%, відповідно (табл.). В ПВЯ визначаються пікноморфні нейрони. Ядра в деяких нейроцитах АЯ часто набувають неправильної форми завдяки інвагінаціям ядерної оболонки.

Таблиця. Об'єм ядер нейроцитів в деяких ядрах гіпоталамуса щурів лінії Вістар з радіаційно індукованим гіпотиреозом після ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят ( $M \pm m$ )

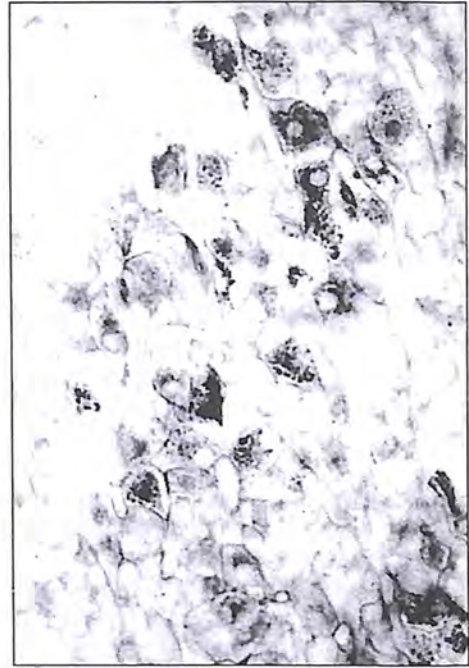
Групи тварин	ПВЯ, мм <sup>3</sup>	АЯ, мм <sup>3</sup>
Контрольні щури	273,85 ± 31,48 (6)	205,06 ± 12,46 (6)
Опромінені щури	154,50 ± 8,45 (4)*	158,90 ± 14,44 (4)*
Опромінені щури після ксенотрансплантації	290,79 ± 6,34 (4)**	189,69 ± 6,36 (4)

Примітка: в дужках вказана кількість тварин; \* -  $P < 0,001$  по відношенню до групи контрольних щурів, \*\* -  $P < 0,01$  по відношенню до групи опромінених щурів.

Отримані дані свідчать про певну радіочутливість гіпоталамо-гіпофізарної системи щурів до одноразового парентерального введення йоду-131 в дозі 2,775 МБк (про стан гіпоталамо-гіпофізарної системи при дії іонізуючого випромінювання дивіться огляд [6]).

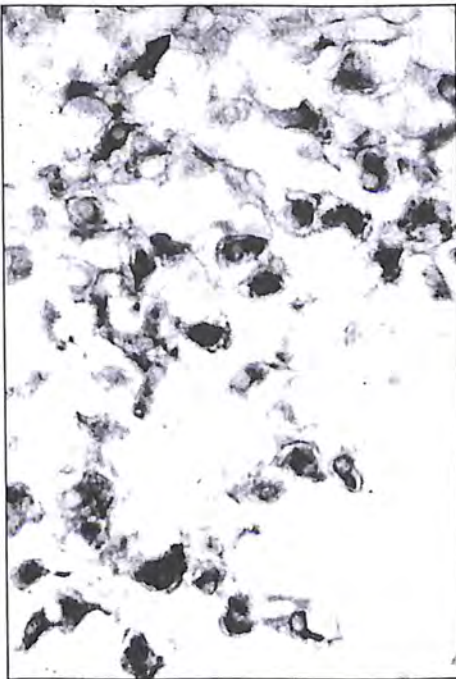


а

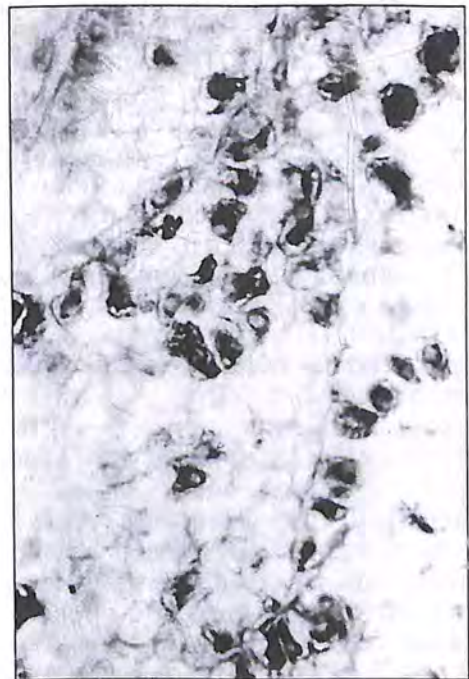


б

Мал. 1. Аденогіпофіз контрольних шурів (а) і шурів через 35 діб (б) після парентерального введення йоду-131 в дозі 2,775 МБк на тварину. Забарвлення альдегід-фуксином. Ок. 10, об. 20.



а



б

Мал. 2. Аденогіпофіз опромінених (парентеральне введення йоду-131 в дозі 2,775 МБк на тварину) шурів через 7 діб (а) і 17 діб (б) після ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят. Забарвлення альдегід-фуксином. Ок. 10, об. 20.

КТ ОКЩЗНП попередньо опроміненим щурам призводить через 7 діб до значного підвищення вмісту альдегід-фуксинофільної зернистості в тиреотропоцитах аденогіпофіза, ступінь якого дещо варіює у окремих тварин (мал. 2а). В багатьох щурів секреторні гранули тиреотропоцитів досить рівномірно заповнюють цитоплазму, однак визначаються також і світлі клітини.

Через 17 діб після КТ у частини щурів спостерігаються ознаки гетерогенності тиреотропоцитів: визначаються як клітини з незначним вмістом альдегід-фуксинофільної зернистості, так і досить великі полігональні клітини, цитоплазму яких заповнюють відносно крупні гранули. В інших тиреотропоцитах підвищується (порівняно з попереднім строком дослідження) вміст секреторних гранул, чисельність яких не поступається такій у контрольних препаратах (мал. 2б). Тиреотропоцити з інтенсивно забарвленою цитоплазмою розміщуються групами або утворюють тяжі; при цьому спостерігаються контакти їх відростків із кровоносними судинами.

Отримані результати свідчать про регрануляцію (підвищення гормонального вмісту) тиреотропоцитів аденогіпофіза і, можливо, зниження інтенсивності секреції ТТГ, що певною мірою підтверджує наявність нормалізуючого ефекту КТ ОКЩЗНП на морфофункціональний стан аденогіпофіза у щурів з радіаційно індукованим гіпотиреозом. На користь цього свідчать також дані про значне зниження (або навіть нормалізацію) концентрації ТТГ у крові дослідних тварин і хворих з гіпотиреозом після трансплантації тканини щитовидної залози на тлі одночасного зростання в них концентрації тиреоїдних гормонів [3, 7-10]. Однак у низці клінічних спостережень, незважаючи на добру життєздатність трансплантату, вірогідне підвищення концентрації загального тироксину та нормалізацію концентрації вільного тироксину, вміст ТТГ в крові залишався значно підвищеним і не змінювався у порівнянні з його рівнем до КТ [2, 11].

Проведений на 17-у добу після КТ ОКЩЗНП морфометричний аналіз деяких структур гіпоталамуса щурів показав, що об'єм ядер нейроцитів перивентрикулярної частини ПВЯ вірогідно збільшується (в середньому на 88,2%) і стає навіть дещо більшим, ніж у тварин контрольної групи цього ж строку дослідження (табл.). При цьому спостерігається деяка гіпертрофія самих нейроцитів, ядра їх набувають округлої форми, переважно з виразним ядрцем. В нейроцитах каудальної частини АЯ визначається незначна тенденція до збільшення об'єму ядер (в середньому на 19,4%); нервові клітини - як із світлим дещо набряклим ядром, так і з невеликими ядрами неправильної форми.

У щитовидній залозі цих самих щурів на тлі відновлення нормального рівня тиреоїдних гормонів спостерігалися (порівняно з опроміненими щурами без КТ ОКЩЗНП) морфологічні ознаки підвищення функціональної активності тиреоцитів, що підтверджує можливість репаративних процесів в тиреоїдній системі [5].

Хоча найбільша кількість клітин, які містять тиреоліберин (гіпоталамічний нейрогормон, що стимулює утворення і виведення ТТГ з тиреотропоцитів у кров), була виявлена, окрім медіальної частини дорсомедіального ядра, в перивентрикулярній частині ПВЯ і каудальній частині АЯ [12], різний ступінь реакції показників об'єму ядер нейроцитів цих структур гіпоталамуса на КТ пояснюється тим фактом, що зворотний зв'язок існує тільки між рівнем гормонів щитовидної залози в крові та активністю нейросекреторних клітин у ділянці ПВЯ, які продукують тиреоліберин [13-16]. Вказаний зв'язок здійснюється опосередковано через катехоламінергічні центри [15, 17].

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що КТ ОКЩЗНП відновлює функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарної системи у щурів з радіаційно індукованим гіпотиреозом.

## Література

1. Турчин І.С. Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатії // *Ендокринологія*. 1996, **1**, № 2, 6-13.
2. Турчин І.С., Комісаренко І.В., Тронько М.Д. та ін. Трансплантація культур клітин і тканин щитовидної залози при гіпотиреозі: Метод. рекомендації. К.: Чорнобильінтерінформ, 1997. 15 с.
3. Shimizu K., Nagahama M., Kitamura Y. et al. Autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue for the treatment of irreversible postoperative hypothyroid Graves' disease. Report of the first case // *Thyroidol. Clin. Exp.* 1997, **9**, 23-26.
4. Ильин Б.Н., Борисова В.В., Ветух В.А. Отдалённые биологические эффекты комбинированного действия радионуклидов различной тропности. М.: Энергоатомиздат, 1991. 160 с.
5. Тронько М.Д., Пастер І.П., Дроздович І.І. та ін. Морфофункціональна характеристика стану тиреоїдної системи у щурів лінії Вістар з радіаційно індуктованим гіпотиреозом в ранні строки після ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят // *Ендокринологія*. 1999, **4**, № 1, 16-24.
6. Безверха Т.П., Корнюшенко Н.П. Вплив іонізуючого випромінювання на гіпоталамо-гіпофізарну систему (огляд літератури) // *Ендокринологія*. 1996, **1**, № 2, 84-96.
7. Пушкарь Н.С., Македонская В.А., Утевский А.М. и др. Аутоимплантация криоконсервированной (-196 °С) тиреоидной паренхимы как метод лечения послеоперационного гипотиреоза // *Пробл. эндокринолог.* 1984, **30**, № 5, 42-46.
8. Македонская В.А. Клиническая и функциональная оценка трансплантации ткани щитовидной железы, подвергнутой низкотемпературной консервации и хранению при -196 °С: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Харьков, 1986. 16 с.
9. Комісаренко І.В., Рыбаков С.Й., Січинава Р.М. та ін. Лікування різних форм гіпотиреозу методом ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози // *Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології: Тези доп. К.*, 1995, 102-104.
10. Shimizu K., Nagahama M., Kitamura Y. et al. Improvement of thyroid function after autotransplantation of cryopreserved thyroid tissues in rats: clinical application of the procedure to patients with persistent hypothyroid Graves' disease after thyroidectomy // *Thyroidol. Clin. Exp.* 1996, **8**, 55-62.
11. Славнов В.М., Марков В.В., Гульчій В.М. та ін. Визначення життєздатності трансплантатів органних культур щитовидної залози у хворих на гіпотиреоз // *Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології: Тези доп. К.*, 1995, 167-168.
12. Lechan R.M., Wu P., Jackson I.M.D. Immunolocalization of the thyrotropin-releasing hormone prohormone in the rat central nervous system // *Endocrinology*. 1986, **119**, № 3, 1210-1216.
13. Ford D.H., Gross J. The metabolism of <sup>131</sup>I-labelled thyroid hormones in the hypophysis and brain of the rabbit // *Endocrinology*. 1958, **62**, № 3, 416-436.
14. Segerson T.P., Kauer J., Wolfe H.C. et al. Thyroid hormone regulates TRH biosynthesis in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus // *Science*. 1987, **238**, № 4823, 78-80.
15. Lechan R.M., Segerson T.P. Pro-TRH gene expression and precursor peptides in rat brain. Observations by hybridization analysis and immunocytochemistry // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1989, **553**, № 1, 29-59.
16. Fuse Y., Polk D.H., Lam R.W., Fisher D.A. Distribution of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and precursor peptide (TRH-Gly) in adult rat tissues // *Endocrinology*. 1990, **127**, № 5, 2501-2505.
17. Rondeel M.M., de Greef W.J., van der Schoof P. et al. Effect of thyroid status and araventricular area lesions on the release of thyrotropin-releasing hormone and catecholamines into hypophysial portal blood // *Endocrinology*. 1988, **123**, № 1, 523-527.

**Морфофункциональная характеристика гипоталамо-гипофизарной системы у крыс линии Вистар с радиационно индуцированным гипотиреозом в ранние сроки после ксенотрансплантации органной культуры щитовидной железы новорождённых поросят**

Н.Д. Тронько, И.И. Дроздович, И.П. Пастер

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

Внутрибрюшинное введение крысам линии Вистар по 2,775 МБк йода-131 приводит к усилению функциональной активности тиреотропных клеток аденогипофиза и достоверному уменьшению объёма ядер нейроцитов перивентрикулярной части паравентрикулярного ядра и каудальной части аркуатного ядра гипоталамуса. Ксенотрансплантация органной культуры щитовидной железы новорождённых поросят через 17 суток восстанавливает функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы у облучённых крыс (за исключением нейроцитов каудальной части аркуатного ядра, в которых не наблюдается полная нормализация показателей объёма ядер).

**Ключевые слова:** радиационно индуцированный гипотиреоз, щитовидная железа, органная культура, ксенотрансплантация, гипофиз, гипоталамус.

**Morphofunctional characteristics of hypothalamo-hypophysial system of Wistar rats with radiation-induced hypothyroidism in early periods after xenotransplantation of the newborn pig thyroid organ culture**

M.D. Tronko, I.I. Drozdovich, I.P. Pasteur

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

Iodine-131 (2.775 MBq) intraperitoneal injection induced activation of functional activity of the anterior pituitary thyrotropes and a significant decrease of the volume of the neurocyte nucleus of the periventricular area of the paraventricular nucleus and the caudal area of the arcuate nucleus in the Wistar rats hypothalamus. After 17 days xenotransplantation of the newborn pig thyroid organ culture restored functional status of the hypothalamo-hypophyseal system in radiation-exposed rats, while in the nucleus of neurocytes of the caudal area of the arcuate nucleus full normalization of the nucleus volume was not observed.

**Key words:** radiation-induced hypothyroidism, thyroid gland, organ culture, xenotransplantation, pituitary, hypothalamus.

## ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ТИМУСУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З ДОБРОЯКІСНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Г.А. Замотасва, В.Ф. Чеботарьов

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

Стан ендокринної функції тимусу досліджено у 29 практично здорових дітей і підлітків та у 48 хворих з доброякісною патологією щитовидної залози (фолікулярна аденома, вузловий і багатовузловий зоб) у віці від 10 до 18 років. Гормонпродукуючу функцію тимусу оцінювали за вмістом у сироватці крові тимуліну. Не виявлено залежності вмісту тимуліну від статі у обстежених хлопчиків і дівчаток віком 10-18 років. При доброякісній патології щитовидної залози у дітей і підлітків встановлене суттєве послаблення ендокринної функції тимусу. Вміст тимуліну залежить від характеру захворювання і найнижчим є при фолікулярній аденомі. Хірургічне лікування сприяє частковому відновленню вмісту тимуліну.

*Ключові слова: ендокринна функція тимусу, тимулін, фолікулярна аденома щитовидної залози, вузловий зоб, діти та підлітки.*

Протягом років, що минули після аварії на Чорнобильській АЕС, в Україні спостерігається суттєве зростання частоти захворювань щитовидної залози серед дітей та підлітків [1-3]. Відомо, що у розвитку тиреоїдної патології важливу роль відіграє імунна система. Переконаливо доведена участь імунологічних механізмів в патогенезі аутоімунного тиреоїдиту, дифузного токсичного та вузлового зобу.

Довгостроковий імунологічний моніторинг, проведений науковцями країн СНД, виявив значне зниження імунного статусу у дітей, що мешкають в радіаційно забруднених районах [2, 4]. Імунологічні порушення, окрім безпосередньої участі в розвитку тиреоїдної патології, можуть погіршувати перебіг захворювання, бути причиною багатьох ускладнень.

Рівень імунної відповіді організму значною мірою залежить від ендокринної функції тимусу - центрального органу імунітету. Основним гормоном, що продукується епітеліальними клітинами тимусу і присутній у плазмі крові у фізіологічно значущих концентраціях, є тимулін (друга назва - тимічний сироватковий фактор) [5]. Тимулін бере участь у диференціюванні тимоцитів, підтримує функціональну активність периферійних Т-лімфоцитів, посилює продукцію інтерлейкіну-2 та інших цитокінів. Особливо слід відзначити стимулюючу дію тимуліну на активність природних клітин-кілерів та синтез інтерферону - факторів, що забезпечують протипухлинний захист організму [6-8]. І нарешті, тимусу та його гормонам надається вирішальне значення у відновленні імунітету після дії радіації [9]. Роботами останніх років доведено, що незважаючи на вікову інволюцію, тимус забезпечує відновлення Т-лімфоцитів до глибокої старості. Але виключно визначна роль тимусу та потреба в його гормонах відмічається у дитячому віці.

Враховуючи вищевикладене, метою нашої роботи було проведення порівняльного аналізу ендокринної функції тимусу у здорових дітей і підлітків та хворих із доброякісною патологією щитовидної залози.

## Матеріали та методи

Обстежено 48 дітей і підлітків з доброякісними новоутвореннями щитовидної залози (37 – до операції, 11 – після операції) у віці від 10 до 18 років, що знаходилися на лікуванні у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. Всі обстежені були розподілені на дві вікові групи – діти (10-14 років, середній вік -  $13,04 \pm 0,16$  років) та підлітки (15-18 років, середній вік -  $16,29 \pm 0,34$  років). У 14 хворих діагностовано фолікулярну аденому, у 17 - вузловий зоб, у 6 - багатовузловий зоб. Контрольну групу складала 29 практично здорових дітей і підлітків відповідного віку без ознак хронічних або рецидивуючих захворювань. Розподіл обстежених дітей і підлітків відповідно до віку і статі наведений в табл.1.

Таблиця 1. Розподіл обстежених дітей і підлітків за віком і статтю

Група обстежених	10-14 років			15-18 років			Всього обстеж.
	Хлоп.	Дівч.	Разом.	Хлоп.	Дівч.	Разом	
Контроль (здорові діти)	12	7	19	6	4	10	29
Фолікулярна аденома	5	9	14	-	3	3	17
Вузловий зоб	3	11	14	2	7	9	23
Багатовузловий зоб	1	2	3	-	5	5	8

Рівень тимуліну в сироватці крові визначали за допомогою тесту, що заснований на відновленні чутливості спонтанних розеткоутворюючих клітин селезінки тимектомованих мишей до анти-Thy-1-сироватки [10]. Цим методом визначається тільки біологічно активна (зв'язана з цинком) форма тимуліну. Антитимоцитарну сироватку отримували за методом Медавара П.В. Після інактивації при  $56^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв антитимоцитарну сироватку дворазово адсорбували еритроцитами, гомогенатом печінки та клітинами кісткового мозку мишей. Активність анти-Thy-1-сироватки визначали в цитотоксичному тесті. Високомолекулярний інгібітор тимуліну вилучали за допомогою ультрафільтрів Centriflo-25A ("Amicon", Голандія). Одиниці вимірювання тимуліну -  $1/\log_2$  титру (величина, зворотна  $\log_2$  розведення сироватки, що тестується).

## Результати та їх обговорення

В табл. 2 представлені результати визначення вмісту тимуліну у дітей контрольної групи в залежності від віку і статі. Як свідчать наведені дані, найбільш високі рівні тимуліну зареєстровані у дівчаток віком 10-14 років. Ретельний аналіз показників виявив, що високі титри тимуліну ( $1/\log_2 = 7-8$ ) у дівчат 10-14 років визначалися частіше, ніж в інших групах – у 4 із 7, тоді як у дівчат 15-

Таблиця 2. Вміст тимуліну ( $1/\log_2$  титру) у здорових дітей

№	Група обстежених	n	$M \pm m$	P
10-14 років	1 Дівчата	7	$6,57 \pm 0,28$	$P_{1-2} > 0,05$
	2 Хлопчики	12	$5,92 \pm 0,38$	
	3 Разом	19	$6,16 \pm 0,30$	
15-18 років	4 Дівчата	4	$5,75 \pm 0,24$	$P_{1-4} > 0,05$
	5 Хлопчики	6	$6,00 \pm 0,26$	$P_{2-5} > 0,05$
	6 Разом	10	$5,90 \pm 0,23$	$P_{4-5} > 0,05$ $P_{3-6} > 0,05$
10-18 років	7 Дівчата	11	$6,27 \pm 0,20$	$P_{7-8} > 0,05$
	8 Хлопчики	18	$5,94 \pm 0,18$	
	Разом	29	$6,07 \pm 0,21$	

18 років – у 1 із 4, у хлопчиків 10-14 років – у 4 із 12 і у хлопчиків 15-18 років – у 1 із 6. У дівчат-підлітків 15-18 років середній вміст тимуліну помітно знижується порівняно з групою 10-14 років, хоча зміни ці невірогідні (очевидно, із-за невеликого числа обстежених). У хлопчиків такої динаміки рівня тимуліну не відзначено: показники в різних вікових групах майже однакові.

Зниження ендокринної функції тимусу, як і інші прояви активності епітелію тимусу, пов'язують із початком пубертації. Продукція тимуліну починає зменшуватися в період статевого дозрівання (іноді навіть раніше), невпинно знижуючись до 60 років, коли він перестає визначатися у сироватці [10,11]. Одержані нами дані дають підставу припускати, що у дівчат послаблення секреторної функції тимусу відбувається дещо раніше, ніж у хлопчиків.

Підсумовуючи результати визначення тимуліну у здорових дітей і підлітків, слід зазначити відсутність вірогідно значущих відмінностей в показниках між віковими групами - 10-14 і 15-18 років та між хлопчиками і дівчатами 10-18 років. Це дозволило нам об'єднати вікові групи 10-14 та 15-18 років в одну - 10-18 років, без розподілу згідно статі. Таким чином, загальний показник вмісту тимуліну для об'єднаної групи здорових дітей кількістю 29 осіб складав  $6,07 \pm 0,21$ .

Аналіз результатів дослідження ендокринної функції тимусу у дітей і підлітків з доброякісною патологією щитовидної залози виявив суттєве зниження вмісту тимуліну у порівнянні з контрольною групою (табл. 3). Наведені в таблиці дані свідчать, що рівень тимуліну варіював в залежності від характеру захворювання. При вузловому та багатовузловому зобі титр тимуліну був вірогідно знижений, але найнижчі серед обстежених груп показники визначалися у хворих на фолікулярну аденому.

Таблиця 3. Вміст тимуліну ( $1 \text{Log}_2$  титру) у дітей з доброякісною патологією щитовидної залози

Група обстежених	n	$M \pm m$	P
Контроль (здорові діти)	29	$6,07 \pm 0,21$	-
Фолікулярна аденома	14	$4,21 \pm 0,24$	$<0,001$
Вузловий зоб	17	$5,12 \pm 0,27$	$<0,01$
Багатовузловий зоб	6	$4,83 \pm 0,31$	$<0,001$

Важко визначити напевне, чи передує зниження вмісту тимуліну в циркуляції появі новоутворення, чи є наслідком розвитку захворювання. Продукція тимуліну знаходиться під контролем гіпофізарно-тиреоїдної системи. Порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів, що є одним із пускових механізмів патогенезу новоутворень в щитовидній залозі, може спричинити послаблення секреторної функції тимусу. Певне місце в індукції ендокринної недостатності тимусу належить аутоантитілам, що реагують з епітеліальними клітинами тимусу. Антиепітеліальні антитіла накопичуються в сироватці крові під час інфекційних захворювань, стресу, дії іонізуючої радіації (в тому числі в малих дозах) [12]. І нарешті, слід мати на увазі, що зниження біологічної активності тимуліну може бути пов'язане не тільки з порушенням загального рівня секреції пептиду, але й із зменшенням частки гормону, що містить цинк.

Однією з задач представленого дослідження було вивчення впливу хірургічного лікування доброякісних новоутворень щитовидної залози на рівень тимуліну. У зв'язку з невеликою кількістю хворих в післяопераційній групі (11, із них: 3 – фолікулярна аденома, 6 – вузловий зоб, 2 - багатовузловий зоб), при аналізі результатів не проводили розподілу в залежності від характеру захворювання. Встановлено, що вміст тимуліну у сироватці крові після операції залишається вірогідно зниженим ( $P < 0,001$ ). Протягом першого місяця

після операції показники тимуліну були найнижчі -  $4,00 \pm 0,25$ . Часткове, а у деяких дітей майже повне відновлення продукції тимуліну спостерігали через 1-2 роки після хірургічного видалення пухлини -  $5,33 \pm 0,31$ ,  $P > 0,05$ . Послаблення продукції тимуліну в ранні строки після хірургічного втручання може спричинити операційна травма, імуносупресивна дія наркологічних речовин та антибіотиків. Але найбільш вагомим фактором, на наш погляд, є післяопераційний гіпотиреоз, оскільки доведена пряма залежність вмісту тимуліну від концентрації тиреоїдних гормонів у циркуляції.

Підсумовуючи вищенаведене, можна стверджувати наявність порушень ендокринної функції тимусу у дітей з доброякісними новоутвореннями щитовидної залози. Хірургічне лікування сприяє частковому відновленню вмісту тимуліну. Патогенетичне значення зниження продукції гормонів тимусу у розвитку імунодефіциту визначає необхідність подальших досліджень щодо можливостей її реабілітації при патології щитовидної залози.

## Висновки

1. У здорових хлопчиків і дівчаток 10-18 років не встановлено залежності ендокринної функції тимусу від статі і віку.

2. При доброякісній патології щитовидної залози у дітей і підлітків виявлено послаблення ендокринної функції тимусу. Вміст тимуліну у сироватці крові залежить від характеру захворювання і найнижчий при фолікулярній аденомі.

3. У віддалені строки (1-2 роки) після хірургічного лікування доброякісних новоутворень щитовидної залози спостерігається часткове або повне відновлення вмісту тимуліну у крові.

## Література

1. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Чернобыльинтеринформ. 1997, 5-13.
2. Чернобыльская катастрофа / Под ред. акад. АМН Украины В.Г. Барьяхтара. К.: Наукова думка, 1995, 487-501.
3. Tronko N., Epstein Ye., Oleinik V. et al. Thyroid gland in children after Chernobyl accident (yesterday and today) // In: Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future. Sh. Nagasaki (ed.). Excerpta Medica, Intern. Congress Series 1074: Elsevier, 1994, 31-46.
4. Хмара И.М., Астахова Л.Н., Леонова Л.Л. и др. Показатели иммунитета у детей с аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на территориях, подверженных радиоактивному загрязнению // Иммунология. 1993, N 2, 56-58.
5. Ярилин А.А. Коррекция эндогенной выработки гормонов тимуса. Обоснование нового подхода к иммуномодуляции и иммуореабилитации // Int. J. Immunorehabilit. 1998, N 10, 8-18.
6. Callery E., Milano S., Perego R. et al. Modulation of IL-2, IFN $\gamma$ , TFN $\alpha$  and IL-4 production in mice of different ages by thymopentin // Int. J. Immunopharmac. 1992, N 14, 1035-1092.
7. Hadden J.W. Thymic endocrinology // Int. J. Immunopharmac. 1992, N 14, 345-352.
8. Vocchegiani E., Paolucci P., Granchi D. et al. Plasma zinc level and thymic hormone activity in young cancer patients // Blood. 1994, 83, 749-757.
9. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. К.: Наукова думка, 1991, 171-201.
10. Bach J.-F., Dardenne M., Bach M.A. Detection of circulating thymic hormone using T-rosette forming cells // Proc. Ann. Leucocyte culture conf. 1973, 271-283.
11. Lewis M., Twomey J.J., Bealmar P. et al. Age, thymic involution and circulating thymic hormone activity // J. Clin. Endocrinol. 1978, 47, 145-158.
12. Licastro F., Mocchegiani E., Fabris N. et al. Altered thymic endocrine activity along with impairment of peripheral zinc metabolism and T lymphocyte population are associated with myasthenia gravis: follow-up study // J. Neuroimmunol. 1997, 77, 153-160.

13. Yarilin A.A., Belyakov I.M., Kuzmenok O.I. et al. Late T cell deficiency in the victims of radiation accident: possible mechanisms of induction // Intern. J. Radiat. Biol. 1993, **63**, 519-528.

**Эндокринная функция тимуса у детей и подростков с доброкачественной патологией щитовидной железы**

Г.А. Замотаева, В.Ф. Чеботарев

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

Состояние эндокринной функции тимуса исследовано у 29 практически здоровых детей и подростков, а также у 48 больных с доброкачественной патологией щитовидной железы (фолликулярная аденома, узловой и многоузловой зоб) в возрасте от 10 до 18 лет. Гормонпродуцирующую функцию тимуса оценивали по содержанию тимулина в сыворотке крови. Не обнаружено зависимости уровня тимулина от пола у обследованных мальчиков и девочек в возрасте 10-18 лет. При доброкачественной патологии щитовидной железы у детей и подростков установлено существенное ослабление эндокринной функции тимуса. Содержание тимулина зависит от характера заболевания и наименьшее при фолликулярной аденоме. Хирургическое лечение способствует частичному восстановлению содержания тимулина.

*Ключевые слова:* эндокринная функция тимуса, тимулин, фолликулярная аденома щитовидной железы, узловой зоб, дети и подростки.

**Thymic endocrine function in children and adolescents with benign thyroid pathology**

G. Zamotaeva and V. Chebotarev

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

Thymic endocrine function was studied in 29 healthy children and adolescents and in 48 patients with benign thyroid pathology (follicular adenoma, nodular and multinodular goiter) aged 10-18 years. Thymic hormone production was estimated by blood thymulin level. There was no dependence of thymulin content upon sex in examined persons aged 10-18 years. Significant decrease of thymic endocrine function in children and adolescents with benign thyroid pathology has been found. Thymulin levels depend upon thyroid pathology and are the lowest in patients with follicular adenoma. Surgery causes partial renewal of thymulin production.

*Key words:* thymic endocrine function, thymulin, follicular adenoma of the thyroid gland, nodular goiter, children and adolescents.

## ВПЛИВ НІКОТИНАМІДУ НА АГРЕГАЦІЙНУ ТА АНТИОКСИДАНТНУ АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ІНСУЛІНЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Т.Р. Махневич, Л.Б. Дробот, А.М. Урбанович, Ю.А. Кривко,  
О.О. Сергієнко, М.М. Великий

Львівський державний університет ім. І. Франка; Львівський державний медичний університет, 79005 Львів, Україна

Тромбоцити хворих на інсулінзалежний цукровий діабет (ІЗЦД) характеризуються підвищеною здатністю до процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що проявляється зростанням вмісту у клітинах речовин, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-позитивних продуктів). Одночасно спостерігається зменшення активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази - основних ферментів антиоксидантного захисту клітин. Активація ПОЛ та порушення функціонування ферментної антиоксидантної системи може бути однією з основних причин підвищення чутливості тромбоцитів людей при цукровому діабеті до дії тромбіну.

Застосування нікотинаміду у терапії цукрового діабету нормалізує активність ферментів антиоксидантного захисту, а також нормалізує тромбініндуковану агрегацію тромбоцитів у першій фазі процесу.

*Ключові слова:* інсулінзалежний цукровий діабет, агрегація тромбоцитів, антиоксидантна система захисту, перекисне окислення ліпідів.

Зростання інтенсивності перекисного окислення ліпідів в умовах розвитку тканевої гіпоксії є одним із вагомих факторів патогенезу цукрового діабету [1, 2]. Гальмування процесів ПОЛ здійснює система антиоксидантного захисту, компонентами якої є як ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза), так і низькомолекулярні антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферол та ін.).

Тромбоцити є безпосередньо залучені у процес розвитку діабетичних ангіопатій, оскільки їх агрегаційна здатність суттєво зростає при цукровому діабеті [3, 4]. Гіперчутливість тромбоцитів до дії агоністів за цієї патології зумовлена, у першу чергу, порушенням структури і функції ендотеліальних клітин, збільшенням кількості глікопротеїнових рецепторів до ряду агоністів та адгезивних білків на поверхні самих тромбоцитів, підвищенням рівня зв'язування фібриногену [4]. Показано, що вільні радикали кисню можуть індукувати пошкодження судинної стінки, стимулювати агрегацію тромбоцитів і, таким чином, сприяти розвитку атеросклерозу [5]. Більш того, активізація кров'яних пластинок може відбуватися безпосередньо під дією супероксидного аніонрадикалу та пероксиду водню [6, 7], концентрація яких залежить від активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та глутатіонпероксидази (ГПО). Інтенсифікація процесів ПОЛ у тромбоцитах є основною причиною порушення структури плазматичної мембрани. Це відбувається переважно за рахунок зростання впорядкованості мембранних фосfolіпідів і збагачення їх холестеринном [8, 9], що сприяє зменшенню плинності останньої і, як наслідок, підвищує чутливість тромбоцитів до дії агоністів [10]. Зміна структурної лабільності плазматичної мембрани внаслідок активації вільнорадикального окислення поліненасичених залишків жирних кислот у складі фосfolіпідів може бути одним із факторів, відповідальних за порушення у роботі внутрішньоклітинних регуляторних систем, до яких відносяться простагландини, циклічні нуклеотиди та іони  $Ca^{2+}$  [3].

Нікотинамід (НАм), в основі біохімічного механізму дії якого лежить значне посилення біосинтезу  $NAD^+$  в тканинах та селективна зміна окисно-відновного стану вільних нікотинамідних коферментів, виявляє гіпоглікемічний ефект при ІЗЦД [11]. У щурів із стрептозотоциновим діабетом, мишей з генетично детермінованим діабетом та у людей, хворих на цукровий діабет, після курсу введення НАм знижується рівень глюкози, гексоз, зв'язаних з білками, атерогенних ліпопротеїнів, холестерину та нормалізується співвідношення ліпопротеїнів крові. Зміни у низці ланок метаболічного контролю, опосередковані НАм, реалізуються на рівні зміни активності ключових ферментів вуглеводного та ліпідного обміну і ферментних систем, які забезпечують високий пул відновних еквівалентів в реакціях біосинтезу [11].

Метою даної роботи було дослідити особливості тромбініндукованого процесу агрегації тромбоцитів і зміни в активності ключових ферментів антиоксидантного захисту у хворих на ІЗЦД людей та впливу на вищевказані параметри нікотинаміду.

## Матеріали і методи

Дослідна група включала 15 хворих на ІЗЦД віком 32 - 37 років. 11 здорових чоловіків складали контрольну групу. Виділення тромбоцитів проводили шляхом диференціального центрифугування згідно роботи [12]. Агрегаційну здатність тромбоцитів оцінювали на автоматичному аналізаторі агрегації тромбоцитів (НПФ "Биола", Москва). Виміри проводились за наступних умов: 37 °С, швидкість перемішування - 800 об./хв, концентрація тромбоцитів у кожній пробі становила 200 тис./мкл. Індуктор агрегації тромбін додавали до суспензії тромбоцитів об'ємом 0,3 мл в концентрації 1 од./мл.

Визначення активності СОД проводили за методом [13]. Активність ферменту розраховували за формулою  $A = T\% / (100 - T\%)$ , де А - активність ферменту в ум. од., розрахована на 1 мг тромбоцитарного білка, Т% - процент гальмування реакції відновлення нітросинього тетразолію у присутності  $NADH$  і феназинуметасульфату. Вміст ТБК-позитивних продуктів оцінювали за методикою Тімрбулатова Р.А. [14], глутатіонпероксидазну активність - за зменшенням концентрації відновленого глутатіону G-SH [15], активність глутатіонредуктази (ГР) - за зменшенням вмісту  $NADPH$  у дослідній пробі [16]. Активність каталази еритроцитів та печінки визначали за методикою Королюка В.А. [17].

## Результати та їх обговорення

Застосований у роботі метод аналізу агрегації тромбоцитів дозволяє реєструвати зміни середнього радіуса агрегатів клітин, що у ряді випадків дає найбільш повну інформацію про поведінку клітин у розчині. Агрегація тромбоцитів може бути індукована багатьма факторами: тромбіном, тромбоксаном  $A_2$ , ADP, фактором, що активує тромбоцити та ін. Тестовані нами *in vitro* тромбоцити характеризуються вираженою здатністю до агрегації під впливом тромбіну. Аналіз процесу агрегації за кривою середнього розміру агрегатів тромбоцитів проводили, враховуючи наступні параметри.

1. Ступінь агрегації, що визначався як максимальне значення середнього розміру агрегатів після додавання індуктора і вимірювався у відносних одиницях за хвилину.

Таблиця 1. Вплив нікотинаміду на основні показники агрегації тромбоцитів крові людей, хворих на ІЗЦД ( $M \pm m$ ,  $n = 10 - 15$ )

Група обстежених	Ступінь агрегації, відн. од./хв	Показник агрегації, відн.од.	Швидкість агрегації, відн. од./хв
Контроль	18,8±2,5	352,4±5,3	0,50±0,05
ІЗЦД	22,3±2,6*	497,3 ± 5,8*	0,69±0,06
ІЗЦД + НАм	19,9 ± 2,2	396,0 ± 3,8**	0,58±0,07

Примітка. В табл. 1 і 2: \* - різниця вірогідна ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з контролем, \*\* - у порівнянні з хворими, що не отримували НАм.

2. Показник агрегації, рівний квадрату ступеня агрегації мінус 1, який відображає відносне збільшення середнього радіуса агрегатів (рівний 0 при відсутності агрегації).

3. Швидкість агрегації тромбоцитів у першій фазі процесу, що визначалась як максимальний нахил кривої агрегації і вимірювалась у відносних одиницях за хвилину.

Дані параметрів агрегації тромбоцитів у хворих на ІЗЦД та здорових дорів наведені у табл. 1. З отриманих результатів видно, що тромбоцити хворих людей проявляють підвищену чутливість до дії тромбіну у порівнянні з контрольною вибіркою. При ІЗЦД зростає ступінь та швидкість агрегації, що свідчить про підвищену агрегаційну здатність тромбоцитів за цих умов. Це може бути пояснене як підвищеною чутливістю рецепторів до агоністів, так і збільшеною концентрацією самих агоністів у плазмі крові [18]. Відомо, що глікозилізовані білки та модифіковані активними метаболітами кисню ліпопротеїни низької густини, концентрація яких у плазмі крові при цукровому діабеті зростає [19], взаємодіючи з рецепторами макрофагів, стимулюють синтез і секрецію специфічних цитокінів (ФНП, ІЛ-1, ІФР-1) [20]. Ці біологічно активні сполуки при взаємодії з рецепторами ендотеліальних клітин сприяють підвищеному синтезу в них позаклітинних сполук, таких як ендотелін-1, що є потужним вазоконстрикторним чинником і може призводити до локального тромбозу. В ендотеліальних клітинах знижується синтез простагліцину  $I_2$  [20]. У той же час підвищений рівень глікозилювання білків у тромбоцитах сприяє зростанню синтезу тромбоксану  $A_2$  [20]. Зміна співвідношення простагліцину  $I_2$  і тромбоксану  $A_2$  у бік збільшення останнього є однією з причин підвищення функції тромбоцитів при цукровому діабеті.

Важливим є те, що показники першої фази агрегації тромбоцитів у хворих ІЗЦД незначно відрізняються від аналогічних даних у здорових людей. В той же час агрегація кров'яних пластинок у другій фазі є значно посиленою, що може залежати від швидкості перетворення арахідонової кислоти в простагліцину і тромбоксану [3].

Підвищена чутливість тромбоцитів до дії агоністів частково пояснюється інтенсифікацією процесів ПОЛ та змінами активності ферментів антиоксидантної системи захисту при ІЗЦД. У наших дослідженнях концентрація ТБК-позитивних продуктів зростала вдвічі у тромбоцитах людей, хворих на ІЗЦД, що є наслідком збільшення вмісту активних кисневих метаболітів (АКМ) за умов інтенсифікації окислювальних процесів в цих клітинах при діабеті (табл.2). Відомо, що при цукровому діабеті спостерігається зростання активності фосфоліпази  $A_2$ , а отже і вмісту вільних ненасичених жирних кислот, які здатні окислюватись шляхом пероксидації [3].

Зростання вмісту АКМ у тромбоцитах внаслідок інтенсифікації ПОЛ при ІЗЦД може бути зумовлено суттєвим зниженням активності СОД та ГПО - на 44,8% і 24,7%, відповідно (табл. 2). Це можна пояснити модифікацією ферментів як активним киснем, так і глюкозою. Відомо, що від концентрації глюкози в крові залежить рівень неферментативного глікозилювання білків, яке призводить до змін їх структурно- функціональних властивостей і розвитку ускладнень при діабеті [19]. Показано, що  $Cu$ ,  $Zn$ -СОД еритроцитів та кришталіка ока людини піддається неферментативному глікозилюванню за специфічними залишками лізину - Lys 122 та Lys 128 [21]. В тканинах людей, хворих на цукровий діабет, та у щурів із стрептозотоциновим діабетом рівень глікозилювання  $Cu$ ,  $Zn$ -СОД зростає більше, ніж у два рази, що веде до значного пригнічення активності ферменту [22]. Нагромадження у клітинах активних метаболітів кисню при цукровому діабеті зумовлює окислювальну модифікацію білків за рахунок окислення амінокислотних залишків сірковмісних амінокислот, гістидину, триптофану, тирозину та зміни координаційної геометрії металів ферменту [23].

Таблиця 2. Терапевтичний ефект нікотинаміду на активність ферментів антиоксидантного захисту та вміст ТБК-позитивних продуктів у тромбоцитах людей, хворих на ІЗЦД ( $M \pm m$ ,  $n = 10 - 15$ )

Показник	Контроль	ІЗЦД	ІЗЦД+НАм
Супероксиддисмутаза, ум. од. на 1 мг білка	1,74 $\pm$ 0,12	0,96 $\pm$ 0,09*	1,45 $\pm$ 0,10**
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв на 1 мг білка	688,52 $\pm$ 10,81	518,16 $\pm$ 15,01*	570,14 $\pm$ 12,06**
Каталаза, мкмоль/хв на 1 мг білка	3,60 $\pm$ 0,09	3,10 $\pm$ 0,08*	3,13 $\pm$ 0,09
Глутатіонредуктаза, нмоль/хв на 1 мг білка	98,65 $\pm$ 6,7	151,73 $\pm$ 5,8*	110,51 $\pm$ 6,7**
ТБК-позитивні продукти, нмоль на 1 мг білка	3,28 $\pm$ 0,41	6,57 $\pm$ 0,62*	4,51 $\pm$ 0,71**

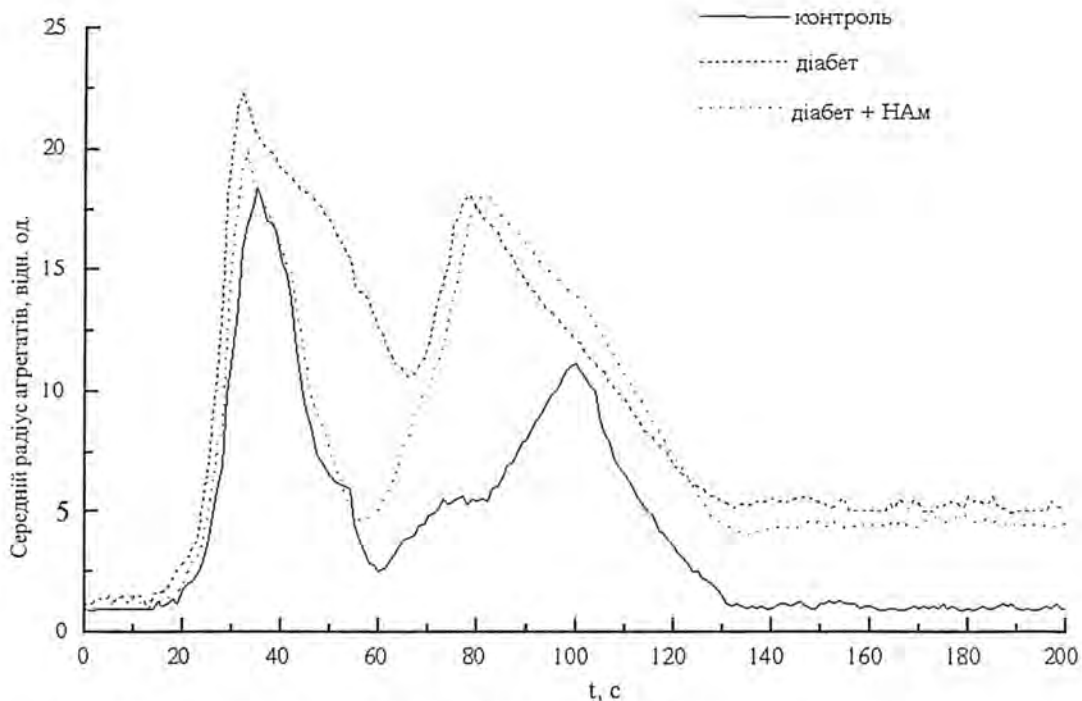
Встановлено, що неферментативне глікозилювання Cu, Zn-SOD за умови діабетичної гіперглікемії або ж при інкубації ферменту з глюкозою чи фруктозою в досліджах *in vitro*, посилює окисну модифікацію та викликає двостадійну фрагментацію білка-ферменту. На першій стадії відбувається сайт-специфічне розщеплення поліпептидного ланцюга між Pro 62 та His 63, що супроводжується вивільненням фрагменту величиною 14,3 кДа. Наступна стадія є результатом випадкової фрагментації ферменту внаслідок його окисної модифікації. Аналогічна фрагментація SOD має місце при інкубації з H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [24, 25].

Пригнічення активності ГПО у кров'яних пластинках при ІЗЦД є результатом сукупної дії двох чинників, а саме: зменшення концентрації відновленого глутатіону [5] та підвищення концентрації NADPH-алостеричного інгібітора цього ферменту [26]. Функціонування ГПО тісно поєднане з ГР, що каталізує реакцію відновлення окисленого глутатіону. У наших дослідках спостерігалось значне (на 65%) підвищення активності ГР у тромбоцитах людей дослідної групи, що може бути пояснене зростанням концентрації відновних еквівалентів за цих умов [27]. Активність каталази у тромбоцитах хворих на діабет суттєво не змінюється (табл. 2).

Відомо, що накопичення продуктів ПОЛ супроводжується інактивацією мембранозв'язаних ферментів, порушенням фізико-хімічних властивостей та проникності біологічних мембран. Такі зміни спричиняють розвиток хронічних ускладнень при цукровому діабеті, зокрема, діабетичних ангіопатій. Як свідчать дані літератури, існує позитивна кореляція між інтенсивністю процесів ПОЛ, накопиченням перекисів у тканинах та ступенем тяжкості діабетичних ангіопатій [1, 2]. Тому нормалізація процесів ПОЛ та функціонування системи антиоксидантного захисту за допомогою лікарських препаратів залишається важливою проблемою практичної діабетології.

З метою оцінки ступеня впливу вітаміну РР на процес агрегації тромбоцитів та на активність ферментів антиоксидантної системи захисту при діабеті проводили внутрішньом'язове введення 5 % розчину нікотинаміду протягом 14 днів по 1 мл 2 рази на добу [28]. У хворих після курсу терапії нікотинамідом спостерігали нормалізацію параметрів кривих агрегації тромбоцитів під дією тромбіну. Зокрема, знижувався ступінь агрегації, а також швидкість агрегації у першій фазі процесу (табл. 1). Однак введення НАм суттєво не впливало на агрегацію кров'яних пластинок у другій фазі процесу, а отже на метаболізм арахідонової кислоти та секрецію тромбоцитарних гранул (мал.).

Результати наших досліджень свідчать про те, що застосування терапевтичних доз НАм супроводжується зниженням здатності до вільнорадикальних процесів у тромбоцитах при цукровому діабеті. Зокрема, вміст ТБК-позитивних



Мал. Терапевтичний ефект нікотинаміду на агрегацію тромбоцитів, індуковану тромбіном (1 од./мл) у хворих на ІЗЦД.

продуктів після введення НАМ знижувався на 31,4% у порівнянні з тромбоцитами людей, хворих на ІЗЦД, перед введенням НАМ (табл. 2). В основі протиперекисної дії НАМ лежить його здатність безпосередньо взаємодіяти з гідроперекисами ліпідів з утворенням N- оксиду нікотинаміду [29]. Крім того, НАМ гальмує процеси ліполізу в клітинах, понижуючи активність монооксигеназної системи мікросом шляхом взаємодії з цитохромом P- 450. Гіполіпідемічний ефект нікотинаміду після двотижневого курсу введення виявляється в пониженні рівня атерогенних ліпопротеїнів, триацилгліцеринів і холестерину плазми крові [11].

Введення нікотинаміду зумовлює вірогідне зростання у тромбоцитах (на 51%) активності важливого ферменту антиоксидантного захисту - СОД (табл. 2), що може бути пов'язане із зниженням ступеня модифікації ферменту глюкозою та вільними радикалами кисню [22, 24]. Особливо це стосується молодих тромбоцитів, частка яких при цукровому діабеті зростає [4]. За цих умов активність каталази підвищується несуттєво (табл. 2).

Окисно-відновний стан нікотинамідних коферментів, як співвідношення  $NAD^+/NADH$  і  $NADP^+/NADPH$ , а також глутатіон-глутатіонредуктаза, утворює єдину редокс-систему, яка забезпечує скоординованість функціонування дегідрогеназ, редуктаз і пероксидаз в різних метаболічних шляхах і є визначальною в регуляції окисно-відновних процесів. Глутатіон - глутатіонредуктазна система, крім того, зумовлює підтримання високого ступеня відновленості білків. НАМ як попередник біосинтезу нікотинамідних коферментів викликає значне (в 4-5 разів) підвищення рівня їх окислених форм і значно меншою мірою - відновлених. Це, в свою чергу, знімає алостеричне пригнічення ГПО NADPH та нормалізує активність ГР у тромбоцитах людей при цій патології (табл. 2).

Таким чином, після застосування курсу терапії НАМ при цукровому діабеті спостерігається посилення окисно-відновних процесів, зниження здатності

до ПОЛ, нормалізується активність ферментів антиоксидантного захисту та частково відновлюються параметри кривої агрегації тромбоцитів.

## Підсумок

Із наведених вище результатів видно, що хворим на ІЗЦД притаманний підвищений ризик розвитку атеросклеротичних процесів та тромбозу. Підвищення агрегації та адгезії тромбоцитів відбувається на тлі підвищеної здатності до ПОЛ, що супроводжується порушенням у роботі ферментів антиоксидантної системи захисту. Виявлені зміни спричинюють розвиток хронічних ускладнень при діабеті, переважно діабетичних ангіопатій. Як свідчать дані літератури, існує позитивна кореляція між інтенсивністю процесів ПОЛ, накопиченням перекисів у тканинах та ступенем тяжкості діабетичних ангіопатій [1, 2]. Тому терапію нікотинамідом, що сприяє нормалізації процесів ПОЛ та функціонуванню системи антиоксидантного захисту одночасно з нормалізацією функції тромбоцитів, слід використовувати при лікуванні ускладнень ІЗЦД.

## Література

1. Ляпков Б.Г., Ткачук Е.Н. Тканевая гипоксия: клинико-биохимические аспекты // Вопр. мед. хим. 1995, **41**, № 2, 2-7.
2. Ляйфер А.И., Солун М.Н. Система перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета // Пробл. эндокринолог. 1993, **39**, №1, 57-59.
3. Ефімов А.С., Сергієнко О.О. Діабетичні макроангіопатії. К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. 128 с.
4. Winocour P.D. Platelets, vascular disease, and diabetes mellitus // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1994, **72**, № 3, 295-303.
5. Mazzanti L., Mutus B. Diabetes - induced alterations in platelets metabolism // Clin. Biochem. 1997, **30**, № 7, 509-515.
6. Leo R., Pratico D., Iuliano L. et. al. Platelet activation by superoxide anion and hydroxyl radicals intrinsically generated by platelets that had undergone anoxia and then reoxygenated // Circulation. 1997, **18**, № 95(4), 885-891.
7. Самаль А.Б., Черепкевич С.Н., Хмара Н.Ф. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы. Минск: Изд-во Университетское, 1990. 103 с.
8. Mazzanti L., Rabini R.A., Fumelli P. et al. Altered platelet membrane dynamic properties in type 1 diabetes // Diabetes. 1997, **46**, № 12, 2069-2074.
9. Шатилина Л.В. Перекисное окисление липидов как механизм регуляции агрегационной активности тромбоцитов // Кардиология. 1993. **116**, № 11, 485-487.
10. Tschoepe D., Driearch E., Schwipper B., Lampeter E.F. Activated platelets in subjects at increased risk of IDDM // Diabetologia. 1997, **40**, № 5, 573-577.
11. Великий Н.Н., Обросова И.Г., Ефімов А.С. и др. Никотинамидные коферменты в регуляции клеточного метаболизма при разных типах диабета // Вопр. мед. хим. 1992, **38**, № 4, 45-52.
12. James E. Ferrell and G. Steven Martin. Thrombin stimulates the activities of multiple previously unidentified protein kinases in platelets // J. Biol. Chem. 1989, **264**, № 34, 20723-20729.
13. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабор. дело. 1991, № 10, 9-13.
14. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабор. дело. 1981, № 4, 209-211.
15. Моин В. И. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лабор. дело. 1986, № 12, 724-727.
16. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И.Прохоровой. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. 181 с.
17. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Методы определения активности каталазы // Лабор. дело. 1988, № 1, 16-19.
18. Matsuda T., Morishita E., Jokaji H. et. al. Mechanism of disorders of coagulation and fibrinolysis in diabetes // Diabetes. 1996, **45**, Suppl. 3, 109-110.

19. Галенок В.А., Диккер В.Е. Гликозилированные протеины. Новосибирск: Наука, 1989. 255 с.
20. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом // Пробл. эндокринол. 1997, **43**, № 6, 3-9.
21. Arai K, Maguchi S., Fujii S. et al. Glycation and inactivation of human Cu, Zn-Superoxide dismutase (Identification of the in vitro glycated sites) // J. Biol. Chem. 1987, **262**, № 35, 16969-16972.
22. Takata I., Kawamura N., Myint T. Glycated Cu, Zn-Superoxide dismutase in rat lenses: Evidence for the presence of fragmentation in vivo // Biochim. Biophys. Res. Commun. 1996, **219**, № 1, 243-248.
23. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков // Успехи совр. биол. 1993, **113**, вып.1, 71-81.
24. Ookawara T., Kawamura N., Kitagawa I., Taniguchi N. Site-specific and random fragmentation of Cu, Zn-Superoxide dismutase by glycation reaction (Implication of reactive oxygen species) // J. Biol. Chem. 1992, **267**, № 26, 18505-18510.
25. Salo D.C., Pacifici R.E., Lin S.W. et al. Superoxide dismutase undergoes proteolysis and fragmentation following oxidative modification and inactivation // Ibid. 1990, **265**, № 20, 11919-11927.
26. Кулинский В.И., Колисненченко Л.С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы // Успехи совр. биол. 1990, **110**, вып. 1/4, 20-33.
27. Simplicio P., Giorgio L.A., Cardaioli E. et al. Glutathione, glutathione utilizing enzymes and thioltransferase in platelets of insulin-dependent diabetic patients: relation with microangiopathic complications // Eur. J. Clin. Invest. 1995, **29**, № 5, 665-669.
28. Обросова И.Г., Ефимов А.С., Великий Н.Н. и др. Гипогликемический эффект никотинамида при сахарном диабете // Фармакология и токсикология. 1987, № 2, 113-115.
29. Абакумов Г.З., Бушма М.И., Лукиенко П.И. Влияние никотинамида на процессы перекисного окисления липидов // Вопр. мед. хим. 1987, **33**, № 6, 59-64.

**Влияние никотинамида на агрегационную и антиоксидантную активность тромбоцитов при инсулинзависимом сахарном диабете**

Т.Р. Махневич, Л.Б. Дробот, А.М. Урбанович, Ю.Я. Кривко, А.А. Сергиенко, Н.Н. Великий  
*Львовский государственный университет им. И. Франко; Львовский государственный медицинский университет, 79005 Львов, Украина*

Тромбоциты больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) характеризуются повышенной способностью к процессам индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ), что проявляется в увеличении содержания в клетках ТБК-активных продуктов. Одновременно наблюдается снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы - основных ферментов антиоксидантной защиты. Активация ПОЛ, нарушения функционирования антиоксидантных систем клетки могут быть одной из основных причин возрастания чувствительности тромбоцитов людей при сахарном диабете к действию тромбина.

Использование никотинамида в терапии сахарного диабета нормализует активность ферментов антиоксидантной защиты тромбоцитов, оказывает положительный эффект на первую фазу процесса агрегации тромбоцитов под действием тромбина.

*Ключевые слова:* инсулинзависимый сахарный диабет, агрегация тромбоцитов, антиоксидантная система защиты, перекисное окисление липидов.

**Effect of nicotinamide on platelet aggregation and antioxidant activity in insulin-dependent diabetes mellitus**

T.R. Makhnevych, L.B. Drobot, A.M. Urbanovich, Yu.Ya. Kryvko, A.A. Serhiyenko, M.M. Veliky  
*I.Franko Lviv State University; Lviv State Medical University, 79005 Lviv, Ukraine*

There is a considerable intensification of the inducible lipid peroxidation in platelets in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) which is reflected by the increase in the concentration of the TBA-positive products. At the same time there is a considerable decrease in the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, the main antioxidant enzymes of the cell. Lipid peroxidation, oxidative stress and disturbances in the antioxidant system may be one of the main causes of the increased platelet sensitivity to thrombin in patients with IDDM.

Administration of nicotinamide as a therapeutic compound in IDDM treatment has shown a positive effect on both the activity of antioxidant defence enzymes and on the first phase of platelet aggregation curve under thrombin stimulation.

*Key words:* insulin-dependent diabetes mellitus, thrombocyte aggregation, antioxidant defence system, lipid peroxidation.

## ВПЛИВ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ТА ПРОЦЕСИ ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ БІЛКІВ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

А.С. Єфімов, С.М. Ткач, Д.А. Єфімов

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

З метою оцінки ефективності альфа-ліпоєвої кислоти у лікуванні пізніх стадій діабетичних уражень периферійної нервової системи та вивчення її впливу на процеси неферментативного глікозилювання білків крові обстежено 45 хворих на цукровий діабет І типу з вираженою діабетичною полінейропатією і кардіоваскулярною автономною нейропатією. На тлі інсулінотерапії, яка проводилася у всіх хворих, 25 з них приймали парентеральний курс лікування еспа-ліпоном (альфа-ліпоєва кислота). Інші 20 пацієнтів того ж віку і статі склали контрольну групу. Вивчали швидкість проведення імпульсу по великогомілковому та літтьовому нервах, спектральний аналіз серцевого ритму, вміст фруктозоамінів у крові.

У хворих, які приймали еспа-ліпон, на відміну від контрольної групи, відмічалася позитивна динаміка клінічної симптоматики кардіоваскулярної автономної нейропатії і функціонального стану вегетативної нервової системи за даними спектрального аналізу серцевого ритму у вигляді підвищення загальної спектральної потужності та її компоненти: низькочастотної (LF) - з  $3,2 \pm 0,7 \text{ мс}^2$  до  $8,3 \pm 2,0 \text{ мс}^2$  ( $P < 0,05$ ), дуже низькочастотної (VLF) - з  $30,4 \pm 6,4 \text{ мс}^2$  до  $79,8 \pm 18,4 \text{ мс}^2$  ( $P < 0,05$ ) і тенденція до зростання високочастотної компоненти (HF) - з  $14,5 \pm 2,5 \text{ мс}^2$  до  $25,2 \pm 4,9 \text{ мс}^2$  ( $0,1 > P > 0,05$ ). Крім того, лікування еспа-ліпоном призвело до зникнення у 13 з 25 хворих і зменшення у решти проявів іритативно-больового синдрому діабетичної полінейропатії. При цьому зміни швидкості проведення імпульсу по моторних волокнах нервів у хворих обох груп не спостерігалось. Вміст фруктозоамінів у крові хворих, які приймали еспа-ліпон, зменшився. Таким чином, альфа-ліпоєва кислота позитивно впливає на перебіг діабетичної нейропатії і знижує процеси неферментативного глікозилювання білків крові.

*Ключові слова:* діабетична нейропатія, альфа-ліпоєва кислота, спектральний аналіз серцевого ритму, електронейроміографія, фруктозоаміни.

Серед різноманітних уражень периферійної нервової системи у хворих на цукровий діабет найбільш поширені діабетична дистальна симетрична сенсомоторна полінейропатія (далі - діабетична полінейропатія) і діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія. Діабетична полінейропатія є одним з найбільш тяжких ускладнень інсулінзалежного (І типу) цукрового діабету, від якого страждає 25,8-34,0% хворих. Ще більш грізним його ускладненням є кардіоваскулярна автономна нейропатія, яка спостерігається у 8,5-19,3% хворих і спричиняє 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]. Часте поєднання автономної нейропатії та полінейропатії зумовлює особливу тяжкість стану хворих і спричиняє значні труднощі у їх лікуванні.

Патогенез діабетичної нейропатії складний і до кінця не з'ясований. Серед численних його теорій важлива роль відводиться зростаючому на тлі гіперглікемії неферментативному глікозилюванню білків, котре порушує функціональний стан багатьох морфологічних структур, до складу яких вони входять. Зокрема, тубуліну, білка нейронів, що призводить до порушення току аксоплазми [5]. 9-річне багатоцентрове північноамериканське дослідження пока-

зало, що лише сама компенсація цукрового діабету, за допомогою інтенсивної інсулінотерапії та самоконтролю, далеко не у всіх хворих спроможна зупинити розвиток автономної нейропатії та полінейропатії [6]. У зв'язку з цим в останні роки проводяться активні пошуки патогенетичних засобів їх лікування. Далекі не всі з них мають достатню ефективність у хворих на стадії значних змін периферійної нервової системи [7].

Останнім часом у терапії діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (II типу) був запропонований антиоксидант - альфа-ліпоева кислота, дію якої пов'язують, перш за все, з позитивним впливом на вільнорадикальний оксидативний стрес, який призводить до невроаскулярних порушень і розвитку діабетичної нейропатії [8, 9]. Подальше вивчення дії альфа-ліпоевої кислоти підтвердило позитивний вплив препарату на перебіг полінейропатії та кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет I та II типу [10-12].

Однак важливим залишається питання - чи достатньо ефективна альфа-ліпоева кислота, щоб позитивно впливати на перебіг діабетичної полінейропатії на стадії різких порушень периферійної нервової системи, і особливо, при поєднаному ураженні соматичного та вегетативного відділів нервової системи, при наявності полінейропатії та кардіоваскулярної автономної нейропатії? Має бути з'ясованим питання про вплив альфа-ліпоевої кислоти на таку важливу патогенетичну ланку, як процес неферментативного глікозилювання білків.

З цією метою проведено вивчення впливу препарату еспа-ліпон (альфа-ліпоева кислота) на перебіг різко вираженої діабетичної полінейропатії, поєднаної з кардіоваскулярною автономною нейропатією, а також процеси неферментативного глікозилювання білків крові у хворих на цукровий діабет I типу.

## Матеріали і методи

Ми спостерігали 45 хворих на тяжку форму цукрового діабету I типу у віці від 19 до 51 року, 38 жінок та 7 чоловіків. У всіх хворих була діагностована різко виражена стадія діабетичної полінейропатії (згідно з класифікацією [13]), яка супроводжувалася діабетичною автономною нейропатією. Хворі були у стадії компенсації або субкомпенсації цукрового діабету на тлі інсулінотерапії та дотримання дієти. 25 хворих основної групи приймали препарат еспа-ліпон по 24 мл (600 мг) внутрішньовенно на 200 мл фізіологічного розчину щодня, всього 20 ін'єкцій. Інші 20 хворих знаходилися лише на інсулінотерапії і склали контрольну групу. 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 діабетичної полінейропатії і автономної нейропатії.

Крім клінічного спостереження та неврологічного обстеження, хворих до та після прийому еспа-ліпону обстежено додатковими методами.

Дослідження функціонального стану периферійної нервової системи проводили за допомогою електронейроміографії, використовуючи електроміограф MG 440 і вимірювач часу латентії LT 1 (Угорщина). Визначали швидкість проведення імпульсу (ШПІ) по моторних волокнах великогомілкового та ліктьового нервів [14].

Функцію автономної нервової системи оцінювали за показниками енергетичного спектрального аналізу серцевого ритму [15]. 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, 16]. Проводилась оцінка загальної потужності спектру варіабельності серцевого ритму (середньоквадратичне відхилення - СКВ) та його складових компонентів: 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 з різко вираженою діабетичною полінейропатією, у яких було діагностовано діабетичну кардіоваскулярну автономну нейропатію на підставі стандартних електрокардіографічних вегетативних тестів: глибокого дихання (6/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.

Визначення вмісту фруктозоамінів у крові хворих на цукровий діабет, як інтегрального чинника глікемії за останні тижні, який відображає процеси глікозилювання білків крові, про-

входили за допомогою наборів фірми "Boehringer Mannheim", з зазначенням у них показником нормального рівня [17]. Вимірювання проводили на спектрофотометрі VP10-12 на довжині хвилі 550 нм. Показники оцінки вегетативного статусу, отримані до та після курсу лікування альфа-ліпосевою кислотою за результатами спектрального аналізу серцевого ритму, були піддані статистичній обробці з застосуванням критерію t Стьюдента і визначенням показника вірогідності різниці (P). Оцінка показників концентрації фруктозамінів у крові хворих на цукровий діабет проводилася з застосуванням непараметричних критеріїв статистики [18].

## Результати та їх обговорення

В групу обстеження увійшли 45 хворих з вираженим іритативно-більшовим синдромом діабетичної полінейропатії. Хворі скаржилися на тупий, тягучий біль у стопах, гомілках, рідше - на біль у руках, який посилювався у спокої. 23-х хворих турбувало відчуття "печії" у ділянці підшов, стоп, 37-ми пацієнтів - відчуття оніміння, "повзання мурашок", "мерзлякуватості", судони м'язів дистальних відділів ніг. У всіх хворих відмічалася гіпестезія дистальних відділів ніг по периферійному типу, у 24-х - зниження м'язової сили. У всіх 45-ти хворих спостерігалася порушення сухожильних рефлексів - випадіння частіше ахіллових, рідше - колінних рефлексів. У 36-ти хворих відмічено трофічні вегетативні порушення у вигляді ангідрозу чи гіпогідрозу стоп, крихкості нігтів, стоншення шкіри стоп та гомілок. 8 хворих мали трофічні виразки стоп і гомілок, 5 - суглоб Шарко, 2 - патологічні переломи кісток стопи.

На початку спостереження у всіх 45 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 чи років загальної слабкості.

За даними спектрального аналізу серцевого ритму на початку спостереження в обох групах хворих визначалися значні порушення стану автономної

Таблиця 1. Показники спектрального аналізу серцевого ритму (мс<sup>2</sup>) у хворих з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією і полінейропатією на тлі інсулінотерапії з препаратом еспа-ліпон і без нього (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	Загальна спектральна потужність (СКВ)	Дуже низькочастотна компонента (VLF)	Низькочастотна компонента (LF)	Високочастотна компонента (HF)
Здорові особи	33	2190,2±257,4	760,6±100,5	390,2±56,2	968,4±170,7
Контрольна група:					
на початку спостереження	20	50,2±10,3 <0,0001	31,2±7,9 <0,0001	3,3±1,0 <0,0001	14,0±2,9 <0,0001
через 20 діб спостереження	20	47,8±11,8 >0,1	26,8±7,6 >0,1	3,1±1,0 >0,1	14,7±2,4 >0,1
Основна група:					
до лікування еспа-ліпоном	25	49,9±9,3 <0,0001	30,4±6,4 <0,0001	3,2±0,7 <0,0001	14,5±2,5 <0,0001
через 20 діб лікування еспа-ліпоном	25	120,9±24,3 <0,02	79,8±18,4 <0,05	8,3±2,0 <0,05	25,2±4,9 0,1>P>0,05

Примітка. P<sub>1</sub> - вірогідність різниці з показниками здорових осіб;

P<sub>2</sub> - вірогідність різниці показників хворих на початку та після 20-денного лікування.

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. 1).

За даними електронейроміографії у хворих обох груп на початку спостереження зареєстроване значне уповільнення швидкості проведення імпульсу по великогомілковому та ліктьовому нервах (табл. 2). У 5 хворих основної групи та 4 пацієнтів контрольної групи визначення швидкості проведення імпульсу було неможливим у зв'язку з відсутністю М-відповіді на максимальний електричний імпульс, що було зумовлено денервацією м'яза, який досліджувався.

Вміст фруктозоамінів у крові хворих на початку спостереження був підвищеним (табл. 3).

Таблиця 2. Швидкість проведення імпульсу по ліктьовому і великогомілковому нервах (м/с) у хворих з діабетичною полінейропатією та автономною кардіоваскулярною нейропатією на тлі інсулінотерапії з препаратом еспа-ліпон і без нього (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	ШПН по ліктьовому нерву	ШПН по великогомілковому нерву
Здорові особи	20	58,54± 1,11	46,73± 0,77
Контрольна група:			
на початку спостереження	20	42,41± 2,30	34,03± 0,62
P <sub>1</sub>		<0,001	<0,001
через 20 діб спостереження	20	43,98± 1,90	35,09± 0,56
P <sub>2</sub>		>0,1	>0,1
Основна група:			
до лікування еспа-ліпоном	25	41,12± 2,35	33,46± 0,98
P <sub>1</sub>		<0,001	<0,001
через 20 діб лікування еспа-ліпоном	25	42,54± 2,53	33,46± 1,25
P <sub>2</sub>		>0,1	>0,1

Примітка: P<sub>1</sub>- вірогідність різниці з показниками здорових осіб; P<sub>2</sub> - вірогідність різниці показників хворих до та після 20-денного лікування.

Таблиця 3. Вміст фруктозоамінів (мкмоль/л) у плазмі крові хворих з діабетичною нейропатією на тлі інсулінотерапії з препаратом еспа-ліпон і без нього

Група обстежених	Кількість обстежених	Концентрація фруктозоамінів у плазмі крові
Здорові особи	-	285,0
Контрольна група:		
на початку спостереження	11	391,5
P <sub>1</sub>		<0,001
через 20 діб спостереження	11	353,9
и		26
P <sub>2</sub>		>0,1
Основна група:		
до лікування еспа-ліпоном	21	412,3
P <sub>1</sub>		<0,001
через 20 діб лікування еспа-ліпоном	21	313,35
и		49
P <sub>2</sub>		<0,001

Примітка: P<sub>1</sub>- вірогідність різниці з показниками здорових осіб; P<sub>2</sub> - вірогідність різниці показників хворих до та після 20-денного лікування; и - показник інверсії.

Через 20 днів лікування еспа-ліпоном (альфа-ліпоєвою кислотою) у 13 хворих основної групи зник іритативно-больовий синдром полінейропатії. У інших 12 з 25 пацієнтів цієї групи зменшився біль у ногах та руках, зникли судоми м'язів, відчуття "повзання мурашок", зменшилося відчуття оніміння ніг і скоротилася у дистальному напрямку площа гіпестезії, яка спостерігалася раніше. Як показали спостереження, позитивна динаміка іритативно-больового синдрому починала проявлятися вже на 6-ий-8-ий день лікування еспа-ліпоном і поступово наростала протягом усього курсу лікування.

Аналіз клінічної симптоматики кардіоваскулярної автономної нейропатії показав, що у всіх 25 хворих, які приймали еспа-ліпон, спостерігалася її позитивна динаміка. Так, у 12 хворих зникли, а у 13 - 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, підвищилася толерантність до звичайних фізичних навантажень та зменшилася загальна слабкість та стомлюваність.

Після курсу лікування еспа-ліпоном відмічалася підвищення загальної спектральної потужності варіабельності ритму серця і всіх її складових компонент - дуже низької частоти (VLF), низької частоти (LF). Також намітилася тенденція до зростання спектральної компоненти високої частоти (HF) (табл. 1).

За результатами електронейроміографічного дослідження після курсу лікування еспа-ліпоном вірогідних змін у швидкості проведення імпульсу по великоомілковому та ліктвовому нервах не спостерігалася (табл. 2).

Аналіз результатів вмісту фруктозоамінів у крові хворих показав, що після курсу лікування еспа-ліпоном вірогідно знизилася їх концентрація (табл. 3).

У контрольній групі хворих, що були лише на інсулінотерапії, тільки у 5 з 20 пацієнтів зменшився біль у ногах, у 6 хворих знизилася загальна слабкість та у однієї майже зникло відчуття "потемніння" в очах під час переходу з горизонтального у вертикальне положення. Змін показників стану периферичної нервової системи, вегетативного статусу та вмісту фруктозоамінів у крові хворих цієї групи не відмічено (табл. 1, 2, 3).

Таким чином, лікування препаратом альфа-ліпоєвої кислоти еспа-ліпоном хворих на різко виражену діабетичну полінейропатію, яка поєднувалася з кардіоваскулярною автономною нейропатією, привело до значного поліпшення їх клінічних проявів - зникненню у половині і зменшенню у другій половині іритативно-больового синдрому полінейропатії та клінічних ознак автономної нейропатії. Клінічне поліпшення супроводжувалося позитивною динамікою об'єктивних показників вегетативного тону. Майже у 2 рази підвищилася загальна спектральна потужність за рахунок збільшення спектральної компоненти дуже низької частоти (VLF), низької частоти (LF), а також тенденції до зростання спектральної компоненти високої частоти (HF).

Враховуючи сучасну точку зору на природу формування спектральних компонент ритму серця, отримані результати свідчать про підвищення під впливом еспа-ліпону функціональної активності усіх відділів вегетативної нервової системи, як парасимпатичного, так і, особливо, симпатичного. Аналіз впливу лікування на швидкість проведення імпульсу по моторних волокнах периферійних нервів показав її стабільність за 20-денний період спостереження в обох групах хворих. Отримані результати відповідають літературним даним, які свідчать, що на тлі лікування альфа-ліпоєвою кислотою здебільшого відбуваються зміни швидкості проведення імпульсу по сенсорних волокнах нервів [11, 12, 19].

Результати проведеного дослідження вказують на те, що позитивний вплив проявляється головним чином у регресі сенсорних і вегетативних порушень периферичної нервової системи.

Зниження процесу глікозилювання білків крові у хворих на діабетичну нейропатію під впливом еспа-ліпону вказує на те, що багатofакторна патогене-

тична дія альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії зумовлена також неабияким позитивним її впливом на процеси неферментативного глікозилювання.

## Висновки

1. 20-денний парентеральний курс лікування препаратом альфа-ліпоєвої кислоти еспа-ліпоном позитивно впливає на клінічну симптоматику кардіо-васкулярної автономної нейропатії та об'єктивні дані стану вегетативної нервової системи у хворих на цукровий діабет I типу, підвищуючи потужність спектральних компонент серцевого ритму.

2. Препарат еспа-ліпон ефективно впливає на іритативно-больовий синдром різко вираженої діабетичної полінейропатії, призводячи до зникнення або згасання його проявів.

3. Курс лікування з еспа-ліпоном знижує вміст фруктозоамінів крові у хворих з діабетичною нейропатією, що свідчить про зменшення під його впливом процесів глікозилювання білків крові.

## Література

1. Rathman W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, **10**, 820-824.
2. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M. et al. The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, **10**, Suppl. 2, 82S-86S.
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. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология, К.:Здоров'я, 1998, 320 с.
6. 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.
7. Данилов А.Б. Клиника, диагностика и патогенез периферической вегетативной недостаточности у больных сахарным диабетом I типа: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1989. 26 с.
8. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid // *Diabetologia*. 1995, **38**, 1425-1433.
9. Ziegler D., Schartz H., Conrad F. et al. Effect of treatment with the antioxidant - lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // *Diabetes Care*. 1997, **20**, 369-373.
10. Кириєнко Д.В., Боднар П.М., Щербак А.В. Терапія препаратами альфа-ліпоєвої кислоти (еспа-ліпоном) діабетичної автономної нейропатії серця // *Ліки*. 1998, № 2, 19-24.
11. Баранцевич Е.Р., Мельникова Е.В., Скоромец А.А. Альфа-липоєвая кислота в лечении диабетических нейропатий // *Ученые записки СПГМУ им. акад. И.П.Павлова*. 1999, **VI**, № 2, 88-90.
12. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и соавт. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой ( $\alpha$ -липоєвой) кислоты при диабетической невропатии // *Журн. неврол. психиатр.* 1999, № 6, 18-22.
13. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Электрофизиологическая характеристика диабетической полинейропатии // *Сов. медицина*. 1988, № 8, 3-5.
14. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография (Руководство для врачей). М.: Медицина, 1986, 386 с.
15. Molgaard H, Hermanser K. Evaluation of cardiac autonomic neuropathy by heart rate variability // In: C.E.Mogensen, E.Standl (eds.). *Research methodologies in human diabetes*. Pt. I. Berlin: New York: de Gruyter, 1994, 219-240.
16. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.
17. Thomas L. European fructosamin workshop // *Wien. Klin. Wschr.* 1990, **102**, 3, Suppl., p. 98.

18. Гублер А.М., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л., 1979. 141 с.
19. Jorg J. et al. Zur medikamentösen behandlung der diabetischen polyneuropathie mit der alpha-liponsäure oder vitamin B-preparaten // Nervenarzt. 1988, 9, 36-44.

### **Влияние альфа-липовой кислоты на течение диабетической нейропатии и процессы гликозилирования белков крови у больных сахарным диабетом I типа**

А.С.Ефимов, С.Н.Ткач, Д.А.Ефимов

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

С целью оценки эффективности альфа-липовой кислоты в лечении поздних стадий диабетических поражений периферической нервной системы и изучения ее влияния на процессы неферментативного гликозилирования белков крови обследовано 45 больных сахарным диабетом I типа с выраженной диабетической полинейропатией и сердечно-сосудистой автономной нейропатией. На фоне проводимой у всех больных инсулинотерапии 25 из них принимали парентеральный курс лечения эспа-липоном (альфа-липовая кислота). Остальные 20 пациентов того же возраста и пола составили контрольную группу. Изучали скорость проведения импульса по большеберцовому и локтевому нервам, спектральный анализ сердечного ритма, содержание фруктозаминов в крови.

У больных, принимавших эспа-липон, в отличие от контрольной группы, отмечалась положительная динамика клинической симптоматики сердечно-сосудистой автономной нейропатии и функционального состояния вегетативной нервной системы по данным спектрального анализа сердечного ритма в виде повышения общей спектральной мощности и ее компонент - низкочастотной (LF) - с  $3,2 \pm 0,7 \text{ мс}^2$  до  $8,3 \pm 2,0 \text{ мс}^2$  ( $P < 0,05$ ) очень низкочастотной (VLF) - с  $30,4 \pm 6,4 \text{ мс}^2$  до  $79,8 \pm 18,4 \text{ мс}^2$  ( $P < 0,05$ ), и тенденции к увеличению высокочастотной компоненты (HF) - с  $14,5 \pm 2,5 \text{ мс}^2$  до  $25,2 \pm 4,9 \text{ мс}^2$  ( $0,1 > P > 0,05$ ). Кроме того, лечение эспа-липоном привело к исчезновению у 13 из 25 больных и уменьшению у остальных проявлений ирритативно-болевого синдрома диабетической полинейропатии. При этом изменений скорости проведения импульса по моторным волокнам нервов в группах не наблюдалось. Содержание фруктозаминов в крови больных, принимавших эспа-липон, уменьшилось. Таким образом, альфа-липовая кислота положительно влияет на течение диабетической нейропатии и снижает процессы неферментативного гликозилирования белков крови.

**Ключевые слова:** *диабетическая нейропатия, альфа-липовая кислота, спектральный анализ сердечного ритма, электронейромиография, фруктозамины.*

### **Influence of alpha-lipoic acid on the course of diabetic neuropathy and the processes of blood protein glycosylation in patients with type I diabetes mellitus**

A.S.Efimov, S.M.Tkach, D.A.Efimov

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

In order to estimate the efficacy of alpha-lipoic acid in the treatment of advanced stages of diabetic lesions of the peripheral nervous system, and to study the influence of alpha-lipoic acid on processes of nonenzymatic glycosylation of blood proteins, 45 patients with type I diabetes mellitus and marked diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy, have been investigated. In the presence of insulin therapy administered to all patients, 25 out of them received a parenteral course of espa-lipon (alpha-lipoic acid) therapy. The other 20 sex and age matched patients represented the control group. The tibial and ulnar nerve conduction velocity, power spectral analysis of heart rate variability, fructosamines of blood have been studied.

In patients having received espa-lipon, unlike the control group, there has been a positive dynamics of clinical symptoms of cardiovascular autonomic neuropathy and of functional state of the vegetative nervous system according to the data of spectral analysis of heart rate variability in the form of an increase of the total spectral power and its components. Low-frequency (LF) component increased from  $3,2 \pm 0,7 \text{ ms}^2$  to  $8,3 \pm 2,0 \text{ ms}^2$  ( $P < 0,05$ ), very low-frequency (VLF) - from  $30,4 \pm 6,4 \text{ ms}^2$  to  $79,8 \pm 18,4 \text{ ms}^2$  ( $P < 0,05$ ); and high-frequency (HF) component had a tendency to increase from  $14,5 \pm 2,5 \text{ ms}^2$  to  $25,2 \pm 4,9 \text{ ms}^2$  ( $0,1 > P > 0,05$ ). In addition, espa-lipon therapy led to disappearance in 13 out of 25 patients, and to a decrease in the rest of patients of symptoms of irritative-pain syndrome of diabetic polyneuropathy. At the same time, no changes in the nerve conduction velocity by motor fibers were noted in groups. A decrease in blood content of fructosamines has been noted in patients having received espa-lipon. Thus, alpha-lipoic acid had a positive effect on the course of diabetic neuropathy, and it decreased the processes of nonenzymatic glycosylation of blood proteins.

**Key words:** *diabetic neuropathy, alpha-lipoic acid, heart rate spectral analysis, electroneuromyography, fructosamines.*

## СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОМЕТРИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Е.А. Квятковский, В.Б.Хархота, Н.О. Перцева\*

9 городская клиническая больница, 49025 Днепропетровск; \*Днепропетровская государственная медицинская академия, 49044 Днепропетровск, Украина

Проведено ультразвуковое исследование органов мочевой системы, ультразвуковая доплерометрия почечных артерий (УЗДМ ПА), эхокардиография у 68 больных сахарным диабетом I типа и 20 больных сахарным диабетом II типа, как с диабетической нефропатией, так и без нее. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Обследовались лица в возрасте 36 – 60 лет. Определяли максимальную скорость кровотока в систоле, пульсационный индекс, индекс резистентности, минимальную скорость кровотока в диастоле, систоло-диастолическое отношение при УЗДМ ПА и ударный объем, сердечный индекс, минутный объем кровообращения при эхокардиографии. У больных с диабетической нефропатией отмечено значительное ( $P<0,001$ ) повышение пульсационного индекса, индекса резистентности, систоло-диастолического отношения и снижение максимальной скорости кровотока в систоле, минимальной скорости кровотока в диастоле при сравнении с показателями контрольной группы. Аналогичные, но менее выраженные, в большинстве случаев достоверные ( $P<0,05$ ) изменения наблюдались у больных сахарным диабетом без нефропатии. Изменения показателей УЗДМ ПА являются ранним признаком повреждения сосудистой системы почек при сахарном диабете.

*Ключевые слова:* сахарный диабет I и II типа, диабетическая нефропатия, ультразвуковая доплерометрия почечных артерий, эхокардиография.

Одним из осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая нефропатия. Она служит причиной высокой инвалидизации и смертности больных. Морфологические изменения почек выражаются в гликогенной инфильтрации эпителия канальцев и развитии интеркапиллярного (диабетического) гломерулосклероза. Всего в его развитии [1] выделяют 5 стадий, три из которых - доклинические, а две - клинические. Для доклинических стадий характерны утолщение базальной мембраны капилляров клубочка, расширение мезангиума, гиперфилтрация, гипертрофия почек, ускорение почечного кровотока, микроальбуминурия. В клинических стадиях появляются протеинурия, артериальная гипертензия, прогрессирует почечная недостаточность. Изучение состояния почечной гемодинамики с помощью ультразвуковой доплерометрии междольевых почечных артерий [2] у больных СД II типа выявило изменения индекса резистентности и пульсационного индекса, которые наиболее характерными были для больных с выраженной альбуминурией. Изменения прогрессировали по мере увеличения длительности заболевания. Отмечено увеличение длины и толщины почки при клинически асимптомной стадии заболевания [3]. Прогрессирование диабетической нефропатии сопровождалось возрастанием индекса резистентности. Отмечена значительная корреляция между индексом резистентности и длительностью заболевания, систолическим артериальным давлением, альбуминурией [4].

Целью нашей работы было изучение состояния почечной и центральной гемодинамики у больных СД I и II типа методом ультразвуковой доплерометрии основного ствола почечной артерии и эхокардиографии.

## Материалы и методы

С согласия пациентов, после предварительного разъяснения нами была обследована контрольная группа здоровых лиц в составе 20 человек и 5 групп больных в возрасте 36 – 60 лет. Первую группу составили 12 больных СД I типа с диабетической нефропатией IV стадии (выраженная нефропатия), вторую – 27 больных СД I типа с диабетической нефропатией III стадии (начинающаяся нефропатия), третью – 29 больных СД I типа без клинических и лабораторных признаков диабетической нефропатии; четвертую группу – 5 больных СД II типа с нефропатией, пятую группу – 15 больных СД II типа без признаков диабетической нефропатии. Средний возраст больных СД I типа составил  $41,5 \pm 1,6$  лет, СД II типа –  $50,7 \pm 1,44$  лет. Диагноз диабетической нефропатии ставился на основании клинической картины и лабораторных данных: общего анализа мочи, определения суточной протеинурии, содержания остаточного азота, креатинина крови, а также микроальбуминурии (методом экспресс-диагностики тест-полосками для мочи "Micral-Test"). Стадии развития диабетической нефропатии определялись по классификации Mogensen С.Е. [1]. У 42 пациентов длительность заболевания составила 1 – 5 лет, у 29 – 6 – 10 лет, у 17 – более 10 лет. Клинически компенсированное течение СД отмечено у всех больных. Исследование проводили с использованием аппарата Combizon 320-5, Doppler – 300 с датчиком 5 МГц. Специальной подготовки больным не проводили. Почечные артерии исследовали в области ворот почек, за пределами их контуров в положении больного на боку. Обработку изображения осуществляли на экране УЗ-системы. По кривым определяли следующие показатели: максимальную скорость кровотока в систоле (С/К макс., м/с), пульсационный индекс (ПИ, %), индекс резистентности (ИР, %), минимальную скорость кровотока в диастоле (С/К миним., м/с), систоло-диастолическое отношение (С/Д, %). При изучении центральной гемодинамики определяли по стандартным методикам: ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), сердечный индекс (СИ). Статистическую обработку проводили с применением программы EXEL 97. Использовали критерий t Стьюдента при уровне значимости 5%.

## Результаты и их обсуждение

Показатели, полученные при исследовании правой и левой почечной артерии, в контрольной группе не различались ( $P > 0,05$ ).

У больных СД I и II типа при сравнении с контрольной группой наблюдалось достоверное повышение ПИ, ИР, С/Д обеих почечных артерий, за исключением показателей С/Д в 3-ей и 5-ой группах больных. Наиболее выражены были эти изменения ( $P < 0,001$ ) при диабетической нефропатии (табл. 1 и 2). Эти показатели достоверно отличаются в сравнении с таковыми у больных СД без нефропатии, за исключением ПИ, ИР, С/К макс. правой почечной артерии у больных СД II типа. Отмечено достоверное ( $P < 0,05$ ) возрастание ПИ, ИР. Полученные данные свидетельствуют о снижении эластичности почечных артерий, сократительной способности сердца. В то же время происходит возрастание периферического сосудистого сопротивления, приводящего к снижению объемного почечного кровотока, что приводит к гипоксии почки. При сравнении показателей почечного кровотока у больных с нефропатией I-ой и 4-ой групп было отмечено достоверное ( $P < 0,05$ ) снижение С/К макс. и С/К миним., за исключением С/К миним. левой почечной артерии в 4-ой группе больных. Это можно объяснить наличием у больных СД II типа сопутствующей соматогенной патологии (ИБС, артериальная гипертензия, хронический бронхит) и более высоким возрастным составом обследуемых ( $50,7 \pm 1,44$  года).

При анализе показателей центральной гемодинамики было выявлено снижение ( $P < 0,05$ ) СИ и МОК у больных СД I и II типа (табл. 1 и 2) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о формировании гипокинетического варианта гемодинамики. Проведение корреляционного анализа между показателями УЗДМ и центральной гемодинамики у больных СД I типа с различными стадиями нефропатии не выявило корреляционной зависимости. Эти результаты свидетельствуют о том, что патологические изменения в почечной системе происходят гораздо раньше, чем реагирует системный кровоток, и именно они являются одним из механизмов, приводящих к развитию диабетической нефропатии. Проводя ультразвуковую доплерометрию почечных артерий (УЗДМ ПА) у больных СД, при динамическом осмотре представляется возможным определить время начала возникновения изменений в

Таблица 1. Допплерографические показатели регионарного почечного кровотока и центральной гемодинамики у больных сахарным диабетом I типа (M ± m)

Группы наблюдения	Правая почечная артерия				Левая почечная артерия				СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	МОК, л/мин	УО, мл		
	ПИ, %	ИР, %	С/К макс., м/с	С/К миним., м/с	С/Д, %	ПИ, %	ИР, %	С/К макс., м/с				С/К миним., м/с	С/Д, %
Сахарный диабет с нефропатией IV стадии (n=12), 1-я группа	172,6±9,6	79,5±1,0	0,86±0,06	0,24±0,04	419,0±33,3	175,1±8,3	76,5±1,4	0,81±0,07	0,19±0,03	432,7±29,6	5,6±0,5	75,5±7,1	
	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05
	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> >0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> >0,05
	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,01
Сахарный диабет с нефро-патией III стадии (n=27), 2-я группа	167,4±4,4	74,7±1,2	0,83±0,03	0,24±0,01	388,4±14,8	168,7±5,08	74,6±1,2	0,84±0,03	0,19±0,01	376,1±12,9	5,4±0,2	72,3±3,8	
	P <sub>4</sub> <0,05	P <sub>4</sub> <0,05	P <sub>4</sub> >0,05	P <sub>4</sub> >0,05	P <sub>4</sub> >0,05	P <sub>4</sub> <0,05	P <sub>4</sub> <0,05	P <sub>4</sub> >0,05	P <sub>4</sub> >0,05	P <sub>4</sub> >0,05	P <sub>4</sub> <0,01	P <sub>4</sub> <0,01	P <sub>4</sub> <0,01
	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01	P <sub>5</sub> <0,01
	P <sub>6</sub> <0,01	P <sub>6</sub> <0,01	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> >0,05	P <sub>6</sub> <0,01	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05
Сахарный диабет без нефропатии (n=29), 3-я группа	153,0±5,1	71,0±1,2	0,87±0,05	0,26±0,02	358,6±18,6	155,7±5,6	71,3±1,0	0,82±0,04	0,23±0,01	363,7±12,4	5,4±0,3	75,6±4,2	
	P <sub>6</sub> <0,01	P <sub>6</sub> >0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> >0,05	P <sub>6</sub> <0,01	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> >0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> <0,05	P <sub>6</sub> >0,05
	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01	P <sub>7</sub> <0,01
	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01	P <sub>8</sub> <0,01
Контрольная группа (n=20)	125,7±1,6	72,0±0,7	1,11±0,03	0,31±0,01	352,0±18,5	121,1±2,2	66,4±1,3	1,12±0,04	0,33±0,01	321,3±12,8	6,7±0,1	71,0±2,1	
	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01	P <sub>9</sub> <0,01

Примечание. P<sub>1</sub> - разница между группами 1 и 2, P<sub>4</sub> - разница между группами 2 и 3, P<sub>2</sub> - разница между группами 1 и 3, P<sub>3</sub> - разница между группами 2 и контрольной, P<sub>5</sub> - разница между группами 1 и контрольной, P<sub>6</sub> - разница между группами 3 и контрольной.

Таблица 2. Допплерометрические показатели регионарного почечного кровотока и центральной гемодинамики у больных сахарным диабетом II типа (M±m)

Группы наблюдения	Правая почечная артерия					Левая почечная артерия					СИ, л/мин•м <sup>2</sup>	МОК, л/мин	УО, мл
	ПИ, %	ИР, %	С/К макс., м/с	С/К миним., м/с	С/Д, %	ПИ, %	ИР, %	С/К макс., м/с	С/К миним., м/с	С/Д, %			
Сахарный диабет с нефропатией (n=5), 4-я группа	170,0±8,5	76,6±3,0	0,73±0,07	0,17±0,02	446,2±68,7	174,2±13,0	77,0±2,7	0,72±0,09	0,22±0,05	484,6±51,4	3,1±0,5	5,1±1,1	63,4±13,2
	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,01	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05
	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> >0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,01	P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> >0,05
Сахарный диабет без нефропатии (n=15), 5-я группа	151,4±6,9	70,5±1,4	0,87±0,06	0,23±0,02	346,0±18,0	147,0±6,1	70,1±1,9	0,89±0,05	0,24±0,03	366,0±23,1	3,2±0,2	5,4±0,3	64,0±6,3
	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> >0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> >0,05	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> >0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> >0,05
	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> >0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> >0,05	P <sub>3</sub> <0,01	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> >0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> <0,05	P <sub>3</sub> >0,05
Контрольная группа (n=20)	125,7±1,6	72,0±0,7	1,11±0,03	0,31±0,01	352,0±18,5	121,1±2,2	66,4±1,3	1,12±0,04	0,33±0,01	321,3±12,8	3,8±0,1	6,7±0,1	71,0±2,1

Примечание. P<sub>1</sub> - разница между группами 4 и 5, P<sub>2</sub> - разница между группами 4 и контрольной, P<sub>3</sub> - разница между группами 5 и контрольной.

сосудистой системе почек. УЗДМ ПА можно использовать как один из методов определения реактивности сосудистой системы почек у больных СД. Изменения УЗДМ ПА, выявляемые у больных СД с начинающейся нефропатией (III стадия), свидетельствуют о том, что они являются ранним признаком повреждения сосудистой системы почек у этой категории больных.

Данные УЗДМ ПА наряду с другими показателями можно использовать для уточнения тяжести состояния при определении группы инвалидности комиссией МСЭК.

## Литература

1. Mogensen C.E. Microalbuminuria: a marker for organ damage. London, 1986. 92 p.
2. Ishimura E., Nishizawa Y., Kawagishi T. et al. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography // *Kidney International*. 1997, 51, N6, 1920 – 1927.
3. Bozikov V., Sucic M., Soldo Juresa D. et al. Conventional and color duplex Doppler ultrasound Doppler ultrasound in diabetic nephropathy // *EASD'98, 34th Annual Meeting, Barcelona, Spain, September 8 – 12, 1998*, p. 1116.
4. Brkljacic B., Ljubic S., Renar J.P. et al. Doppler ultrasonography date preude albumin excretion rate in diabetic patients? // *EASD'98 34th Annual Meeting, Barcelona, Spain, September 8 – 12, 1998*, p. 1115.

### Стан центральної та ниркової гемодинаміки у хворих на цукровий діабет за даними ехокардіографії та ультразвукової доплерометрії ниркових артерій

С.А. Квятковский, В.Б. Хархота, Н.О. Перцева\*

9 міська клінічна лікарня, 49025 Дніпропетровськ; \*Дніпропетровська державна медична академія, 49044 Дніпропетровськ, Україна

Проведене ультразвукове дослідження органів сечової системи, ультразвукова доплерометрія ниркових артерій (УЗДМ НА), ехокардіографія у 68 хворих на цукровий діабет I типу і 20 хворих на цукровий діабет II типу, як із діабетичною нефропатією, так і без неї. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Обстежувались особи у віці 36 – 60 років. Визначали максимальну швидкість кровотоку у систолі, пульсаційний індекс, індекс резистентності, мінімальну швидкість кровотоку у діастолі, систоло-діастолічне відношення при УЗДМ НА і ударний об'єм, серцевий індекс, хвилинний об'єм кровообігу при ехокардіографії. При діабетичній нефропатії відзначено помітне ( $P < 0,001$ ) підвищення пульсаційного індексу, індексу резистентності, систоло-діастолічного відношення і зниження максимальної швидкості кровотоку у систолі, мінімальної швидкості кровотоку у діастолі відносно показників контрольної групи. Аналогічні, але менше виражені, у більшості випадків вірогідні ( $P < 0,05$ ) зміни спостерігалися у хворих на цукровий діабет без нефропатії. Зміни показників УЗДМ НА слід вважати ранньою ознакою пошкодження судинної системи нирок при цукровому діабеті.

**Ключові слова:** цукровий діабет I та II типу, діабетична нефропатія, ультразвукова доплерометрія ниркових артерій, ехокардіографія.

### Evaluation of central and renal hemodynamics in diabetic patients using echocardiography and ultrasonic dopplerometry of the renal arteries

Kvyatkovskiy Y., Kharkhota V., Pertseva N\*.

Dnipropetrovsk City Hospital № 9; \*Dnipropetrovsk State Medical Academy, 49044 Dnipropetrovsk, Ukraine

We performed the duplex ultrasound scanning of renal arteries and ultrasound of urinary tract organs, echocardiography in 68 patients with type I diabetes mellitus and in 20 patients with type II diabetes mellitus with diabetic nephropathy and without it. Control group consisted of 20 healthy people, aged 36-60 years. The pulsatility index (PI), resistance index (IR), systolic-diastolic ratio (S/D), maximum and minimum blood velocity (Vmax., Vmin.) and stroke volume, heart index during echocardiography were studied. Significant increase ( $P < 0,001$ ) of PI, IR, S/D and decrease of Vmax., Vmin. in patients with diabetic nephropathy were noted compared with control group. Similar but less manifested significance changes took place in diabetic patients without nephropathy in most cases ( $P < 0,05$ ). Changes of duplex ultrasound scanning indices of the renal arteries are the early sign of renal vessels dysfunctions in patients with diabetes mellitus.

**Key words:** type I and type II diabetes mellitus, diabetic nephropathy, ultrasonic dopplerometry of the renal arteries, echocardiography.

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ІЗОДИБУТ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ НИРОК ЩУРІВ З ТРИВАЛИМ ПЕРЕБІГОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ

*М.М.Брагарник, Т.І.Богданова, І.М.Мельник*

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

Вивчали субмікроскопічну будову нирок у щурів з експериментальним цукровим діабетом І типу в динаміці захворювання, а також зміни, що відбуваються у нирках щурів з цукровим діабетом під впливом ангіопротектора ізодибута. Показано, що цукровий діабет тривалістю 2-6 міс призводить до розвитку ознак діабетичної нефропатії – потовщення базальних мембран судин, діабетичного гломерулосклерозу, глікогенового некрозу каналців. Введення препарату ізодибут тваринам з тривалим перебігом цукрового діабету І типу змінювало морфологічну картину нирок на краще за рахунок нормалізації структури базальних мембран гломерулярних капілярів, зменшення ступеня виразності запальних явищ у гломерулах і в каналцевому сегменті нефрону, ознак поліпшення процесів ультрафільтрації в гломерулах загалом.

*Ключові слова:* гломерули, каналці, ультраструктура, експериментальний цукровий діабет, діабетична нефропатія, ізодибут.

Відомо, що при цукровому діабеті в різних органах людини і тварин розвиваються характерні для цього захворювання патологічні зміни. Чи не одними з таких, що найбільше потерпають від діабету, є нирки, спектр порушень в яких віддзеркалює розмаїття патології від специфічних уражень у вигляді діабетичного гломерулосклерозу і глікогенового некрозу каналців до неспецифічних ускладнень на зразок післонефриту [1-3]. Одним із факторів, що спричиняють ускладнення в умовах діабету, вважають активізацію поліолового шляху утилізації глюкози, внаслідок чого в клітинах накопичується сорбітол [4, 5]. Останній, за рахунок гідрофільної природи, сприяє оводненню клітин, порушенню в них метаболічних процесів, а його відкладення в базальній мембрані капілярів веде до формування діабетичних мікроангіопатій [6]. За даними літератури, в тканині нирок за умов цукрового діабету визначають підвищення рівня сорбітолу у 2-9 разів [7, 8], тобто його накопичення може давати певний внесок у формування діабетичної нефропатії [9]. З метою запобігання розвитку цих ускладнень в клінічній практиці і в експерименті застосовують препарати, які об'єднуються спільною властивістю гальмувати активність ферменту альдозоредуктаза, який каталізує перетворення вільної глюкози у сорбітол [10]. У даному дослідженні ми використали один з них – вітчизняний препарат “Ізодибут” [11]. За результатами наших попередніх досліджень застосування ізодибуту на ранніх стадіях експериментального цукрового діабету І типу запобігало розвитку ультраструктурних змін, зменшувало ознаки запалення в гломерулах [12]. Виходячи з вищевикладеного, вважали за необхідне дослідити вплив даної сполуки на тонку структуру нирок при тривалому перебігу цукрового діабету.

### Матеріали і методи

Модель цукрового діабету І типу у щурів-самців лінії Вістар відтворювали внутрішньочеревинним введенням стрептозотоцину (“Upjohn”, США), розведеного на цитратному буфері (рН 4,5), у дозі 65-75 мг/кг маси тіла. Через 2 тиж після введення препарату (рівень глюкози в

крові становив 14,9-22 ммоль/л) шурам для корекції порушень у нирках вводили препарат ізодибут. Зазначений препарат було синтезовано у НДІ ендокринології та обміну речовин у м. Києві та зареєстровано у НДІ з біологічних випробувань хімічних сполук за №3644281 (від 6.01.81). Ізодибут (1,3-диоксо-1Нбенз(де)ізохінолін-2(3Н)-масляна кислота) є синтетичним інгібітором ферменту альдозоредуктази, який перешкоджає накопиченню сорбітолу у тканинах [11]. Шурам, хворим на цукровий діабет, препарат вводили перорально за допомогою зонду, виходячи з розрахунку 50 мг/кг маси тіла. Експериментальні групи було складено із шурів з цукровим діабетом строком 2, 4 та 6 міс і хворих тварин, які отримували ізодибут протягом 2, 4 та 6 міс курсами по 2 тиж з 2-тижневими перервами. Контрольні групи було сформовано з інтактних шурів відповідного віку і статі цієї ж лінії. У тварин всіх груп визначали масу тіла та правої нирки і рівень глюкози в крові. Для субмікроскопічних досліджень з тканини нирок виділяли шматочки розміром 2x2x0,5 мм, які фіксували у 2,5 % розчині глутарового альдегіду, виготовленого на какодилатному буфері з додаванням параформальдегіду. Дофіксацію проводили в 1% розчині осміевої кислоти. Матеріал зневоднювали у спиртах зростаючих концентрацій та абсолютному ацетоні, заливали в епон-812 і протягом 3 діб проводили ступінчасту полімеризацію у термостаті. Виготовлені на ультрамікромомі LKB-8800 (Швеція) ультратонкі зрізи забарвлювали насиченим водним розчином уранілацетату та розчином цитрату свинця. Препарати вивчали в електронному мікроскопі JEM-100С (Японія).

## Результати та їх обговорення

Всі тварини з цукровим діабетом мали підвищений рівень глюкози в крові, втрату маси тіла, зменшення абсолютної і відносної маси нирок, у них відмічалася спрага, поліурія, глюкозурія. Тривалий перебіг захворювання у шурів з морфологічної точки зору характеризувався змінами в гломерулах та каналцях нирок. Так, через 2 міс після розвитку захворювання в гломерулярному відділі відмічали ознаки зниження кровообігу: частина гломерул мала звивисті контури капілярів, еритроцитарні сладжи, неширокі міжподцитарні простори. Характерним для цього періоду захворювання було ураження основних елементів гломерулярного фільтру: порушення впорядкованості фенестрацій ендотелію; дифузне та особливо локальне потовщення базальних мембран гломерулярних капілярів, проникнення у судини відростків мезангіоцитів, злиття цитоподій подоцитів.

Структурні зміни відзначали також і в каналцевому відділі нефрону. В його проксимальному сегменті спостерігали появу пікноморфних клітин, дезорганізацію щіткової облямівки, десквамацію епітелію. Найбільш специфічні зміни, пов'язані з розвитком ознак глікогенового некрозу, відмічено в дистальних каналцях. При цьому з клітин зникали практично всі органели за винятком найбільш численних – мітохондрій. Останні звичайно займають базальне положення, утворюючи так званий базальний лабіринт за рахунок розташування у складках плазмалеми і, таким чином, надають специфічного вигляду дистальним каналцям. За умов цукрового діабету мітохондрії відтіснялися глікогеном до латеральних поверхней клітин, зникала складчатість базальної плазматичної мембрани. Тобто, мала місце дезинтеграція базального лабіринту, в якому, як відомо, відбуваються процеси енергозалежного транспорту іонів натрію. У цей період захворювання часто спостерігалися ознаки перитубулярної лімфоїдної інфільтрації.

При цукровому діабеті тривалістю 4 міс у мезангіумі гломерул виявляли більш масивні і щільні, у порівнянні з попереднім строком діабету, відкладення речовини, що нагадує речовину базальної мембрани. На цьому етапі захворювання відмічали значні локальні потовщення базальної мембрани капілярів, особливо в ділянках злиття цитоподій подоцитів. Ендотеліоцити були зменшені за розмірами, ядро звичайно оточене вузькою смугою цитоплазми із мізерною кількістю органел, спостерігалось відшарування від базальної мембрани фенестрованої частини ендотеліальних клітин. Міжподцитарні простори виглядали неширокими, а просвіт капсули був збільшеним. Спостерігали гребенеподібні потовщення базальної мембрани каналців з ознаками фібротизації, глікогеновий некроз дистальних каналців. Як і в попередній

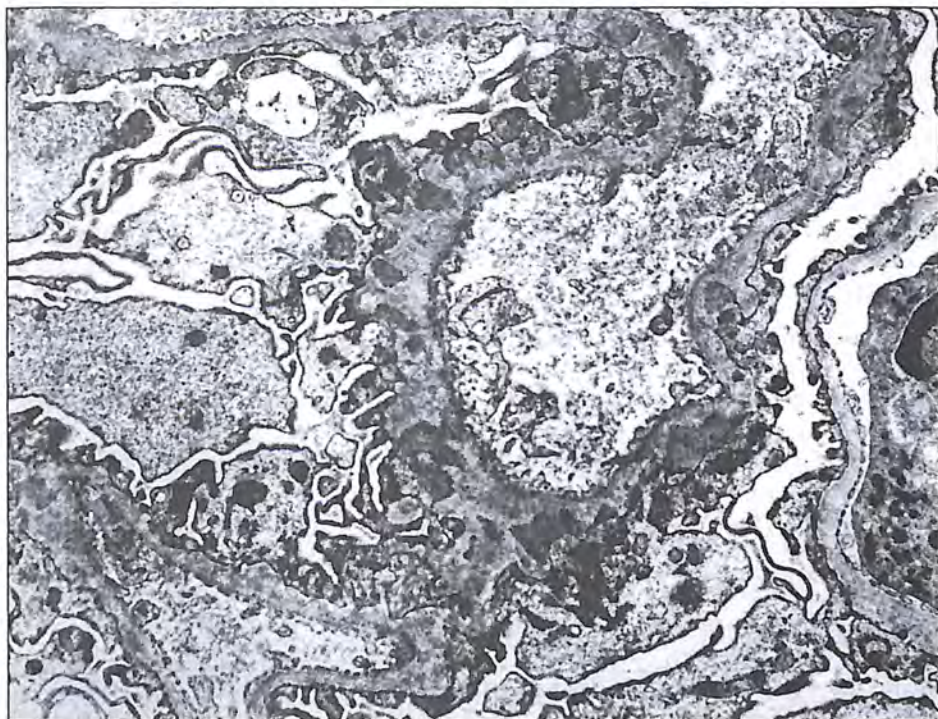
строк діабету навколо перитубулярних та перигломерулярних капілярів відмічали появу плазматичних клітин.

У тварин з цукровим діабетом тривалістю 6 міс у частини нефронів спостерігали характерні риси діабетичного гломерулосклерозу (мал. 1) та деструктивні зміни в канальцях. Гломерули мали капіляри із звивистими контурами з еритроцитарними складжками. Депозити в базальній мембрані фенестрованих ділянок ендотелію були, можливо, пов'язані з мембранозною трансформацією мезангіуму та подібними масивними відкладеннями в мезангіоцитах на тлі ознак мезангіолізу. З боку канальців часто спостерігали вакуольну дистрофію епітелію, гребенеподібні потовщення та посилену фібротизацію базальної мембрани. Таким чином, тривалий перебіг експериментального цукрового діабету I типу у щурів мав наслідком розвиток ознак діабетичної нефропатії.

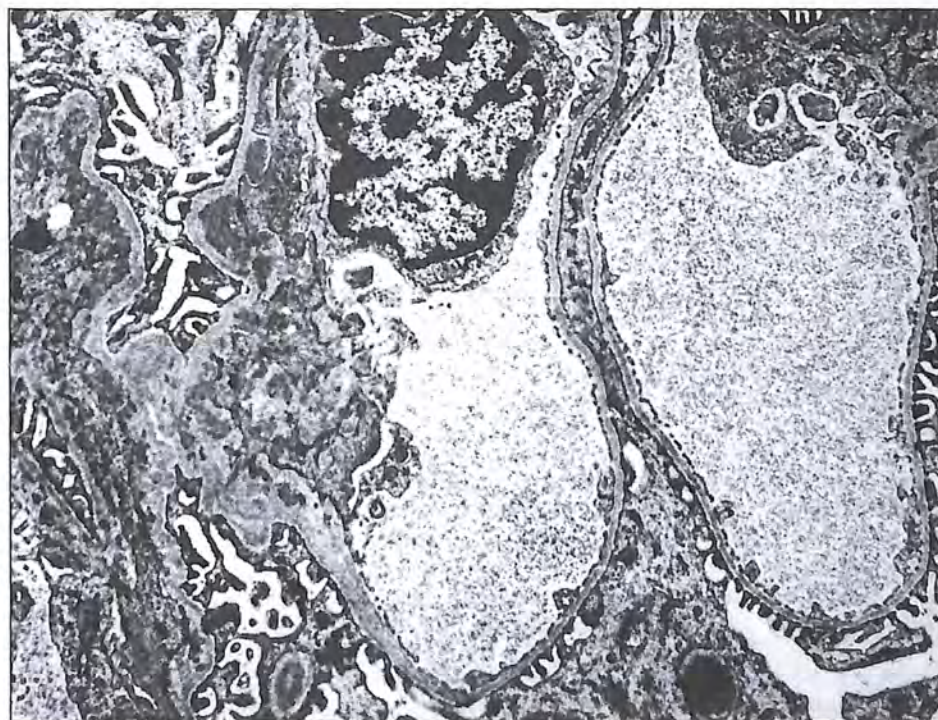
У щурів, хворих на цукровий діабет, яким з метою запобігання розвитку ускладнень давали ізодибут, рівень глюкози в крові, так само, як і маса тіла, не нормалізувалися під впливом препарату, що, очевидно, пов'язано з відсутністю у ізодибута цукрознижуючого ефекту. Проте його застосування у тварин з цукровим діабетом строком 2 міс (щурі отримали 2 курси ізодибуту) певною мірою позитивно впливало на субмікроскопічну будову гломерулярного відділу нефрону. Відбувалася активізація кровообігу в гломерулах, про що свідчили круглясті контури капілярів та відсутність еритроцитарних складжів. Основним позитивним моментом у цей період можна вважати зменшення в гломерулярних судинах товщини базальних мембран, які виглядали відносно тонкими вздовж периметру капілярів.

Введення препарату ізодибут щурам при тривалому перебігу захворювання (4-6 міс) мало більш виразний позитивний ефект. Морфологічна картина свідчила про ознаки поліпшення фільтраційної спроможності гломерул. Кровонаповнення гломерулярних капілярів було помірним, місцями в судинах містилися еритроцити. Фенестрована частина ендотелію характеризувалася впорядкованістю, базальні мембрани виглядали тонкими, із звичайною електронною щільністю, цитоподії подоцитів досить рівномірно розташовувалися на базальній мембрані (мал. 2). Хоча спостерігалися локальні розростання мезангіуму, ділянки дифузного потовщення базальних мембран капілярів, подекуди деструкція подоцитів і вакуолізація ендотеліальних клітин, структурні зміни в гломерулах загалом були менш виразними у порівнянні з неліквованими тваринами з цукровим діабетом відповідних строків. З боку канальців ознаки перитубулярної лімфоїдної інфільтрації були відсутніми.

Таким чином, ефект ізодибуту стосувався переважно гломерулярного відділу нефрону нирок тварин з цукровим діабетом. При цьому препарат, з одного боку, виступав як ангіопротектор гломерулярних судин, з іншого – нормалізував процес ультрафільтрації в гломерулах. Останній ефект нагадував дію петльових діуретиків, які активно застосовують в медичній практиці для зняття післяшемічних порушень в нирках [13]. Винахідники ізодибуту відзначали аналогічну властивість даного препарату збільшувати діурез у інтактних щурів [14]. Можливо, цим можна пояснити ознаки перенапруження в клітинах вісцерального епітелію, подекуди аж до появи деструктивних ознак, у зв'язку з чим препарат дійсно необхідно приймати з перервами. Таким чином, у разі нирок позитивний ефект ізодибуту, очевидно, зумовлений вдалим поєднанням двох властивостей препарату – гальмуванням активності ферменту альдозоредуктази, що перешкоджає накопиченню у стінці судин сорбітолу, та його спроможністю поліпшувати ультрафільтрацію у гломерулах і функціонування нефрону в цілому, що в свою чергу запобігає розвитку в ньому застійних і запальних явищ, які спостерігаються при цукровому діабеті. За нашими даними, певну участь у нормалізації функції гломерул при дії ізодибуту беруть також ендокринні утворення нирок, зокрема, юкстагломерулярний апарат [15], в якому під впливом пре-



Мал. 1. Дифузне потовщення та локальні щільні депозити в базальній мембрані гломерулярних капілярів, злиття цитоподіїв подоцитів у щурів з цукровим діабетом тривалістю 6 міс. Збільшення 10000.



Мал. 2. Нормалізація будови гломерулярного фільтру у щурів з тривалим перебігом цукрового діабету (6 міс) під впливом препарату ізодибут. Збільшення 10000.

парату активізуються секреторні процеси, що, як відомо з літератури, стимулює ауторегуляцію кровообігу в гломерулах [16, 17]. Дані літератури відносно застосування препаратів, аналогічних ізодибуту, таких як толрестат, сорбініл та деяких інших, свідчать, що морфологічні зміни в нирках при терапії інгібіторами альдозоредуктази відбуваються на тлі значно зниженої екскреції білка з сечею та поліпшення деяких інших показників функції нирок [18, 19] і, що дуже важливо, такі зміни зберігаються протягом тривалого часу після відповідної терапії та здатні гальмувати розвиток діабетичної нефропатії [20, 21].

## Висновки

1. Тривалий перебіг стрептозотоцинового цукрового діабету у шурів призводив до розвитку ознак діабетичної нефропатії – діабетичного гломерулосклерозу, тобто потовщення базальних мембран гломерулярних капілярів і розростання мезангіуму та глікогенового некрозу каналців.

2. Введення тваринам з тривалим перебігом цукрового діабету препарату ізодибут запобігало розвитку ознак діабетичного гломерулосклерозу і сприяло нормалізації ультраструктури гломерулярного фільтру.

## Література

1. Мостофи Ф.К., Смит Д.Е. (ред.). Почки / Пер. с англ. М.: Медицина, 1972. 464 с.
2. Дедов И.И., Мухин Н.А., Шестакова М.В. и др. Патогенетические особенности диабетической нефропатии и ее ранняя диагностика // Пробл. эндокринологии. 1994, **36**, N 4, 57-63.
3. Young V.A., Johnston R.J., Alpers C.E. et al. Cellular events in the evolution of experimental diabetic nephropathy // *Kidney Intern.* 1995, **47**, N 3, 935-944.
4. Ткачук Ю.В. Роль сорбитолового пути обмена глюкозы в патогенезе диабетических ангиопатий. Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 1985. 22 с.
5. Yamaoka T., Nishimura C., Yamashita K. et al. Acute onset of diabetic pathological changes in transgenic mice with human aldose reductase cDNA // *Diabetologia.* 1995, **38**, N 3, 255-261.
6. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицина, 1989. 228 с.
7. Rassaf D., Coste T., Cameron N.E. et al. Effect of aldose reductase inhibitor tolrestat on nerve conduction velocity, Na/K ATPase activity, and polyols in blood cells, sciatic nerve, kidney cortex, and kidney medulla of diabetic rats // *J. Diabet. Complic.* 1998, **12**, 154-162.
8. Hohman T.C., El-Kabbani O., Malamas M.S. et al. Probing the inhibition-binding site of aldose reductase with site-directed mutagens // *Eur.J.Biochem.* 1998, **256**, 310-316.
9. Keogh R.J., Dunlop M.E., Larkins R.G. Effect of inhibition of aldose reductase on glucose flux, diacylglycerol formation, protein kinase C, and phospholipase A2 activation. // *Metabolism.* 1997, **46**, N 1, 41-47.
10. Pedersen M.M., Christiansen J.S., Mogensen C.E. Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 mo of aldose reductase inhibition // *Diabetes.* 1991, **40**, N 5, 527-531.
11. Ефимов А.С., Мельник И.М., Ткачук Ю.В. и др. 1,3-Диоксо-1Нбенз(де)изохинолин-2(3Н)-масляная кислота и ее соли, блокирующие сорбитоловый путь обмена глюкозы. Заявка на А.С. 2938101, положит. решение от 16.06.1981 г.
12. Зурнаджи Ю.Н., Ефимов А.С., Богданова Т.И. и др. Субмикроскопические перестройки в клубочковом отделе нефрона крыс при стрептозотоциновом диабете и возможность их медикаментозной коррекции // *Пробл. эндокринологии.* 1987, **33**, N 3, 54-59.
13. Дубишев А.В. О механизме противоишемической защиты почек диуретиками // *Фармакол. токсикол.* 1991, **54**, N 4, 76-79.
14. Мельник И.М. Изучение свойств, механизма действия и фармакокинетики ингибиторов альдозоредуктазы при экспериментальном диабете. Автореф. дисс. канд. биол. наук. К., 1985. 20 с.
15. Брагарник М.М. Функціональна морфологія юктагломерулярного апарату нирок у динаміці експериментального цукрового діабету: Автореф. дисс. канд. біол. наук. К., 1996. 24 с.
16. Наточин Ю.В. Молекулярная физиология почки и механизм интеграции ее функций // *Физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* 1994, **80**, N 7, 42-54.

17. Sealy J.E., Laragh J.H. The integrated regulation of electrolyte balance and blood pressure by renin system / In: D.W.Seldin, G.Giebish (eds.). *The Regulation of Sodium and Chloride Balance*. New-York: Raven Press, 1990, 133-193.
18. Beyer-Mears A., Cruz E., Edelist T. Diminished proteinuria in diabetes mellitus by sorbinil, an aldose reductase inhibitor // *Pharmacology*. 1986, **32**, N 1, 52-60.
19. McCaleb M.L., McKean M.L., Hohman T.S. Intervention with the aldose reductase inhibitor, tolrestat in renal and retinal lesions of streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia*. 1991, **34**, N 10, 695-701.
20. Beyer-Mears A., Murray F.T., Del Val M. et al. Reversal of proteinuria by sorbinil, an aldose reductase inhibitor in spontaneously diabetic (BB) rats // *Pharmacology*. 1988, **36**, N 2, 112-120.
21. Itagaki I., Shimizu K., Kamanaka Y. et al. The effect of an aldose reductase inhibitor (Epalrestat) on diabetic nephropathy in rats // *Diabet. Res. Clin. Pract.* 1994, **25**, N 3, 147-154.

**Влияние препарата изодибут на ультраструктуру почек крыс с длительным течением сахарного диабета I типа**

М.Н.Брагарник, Т.И.Богданова, И.М.Мельник

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

Показано, что экспериментальный сахарный диабет I типа длительностью 2-6 мес приводит к развитию признаков диабетической нефропатии – утолщению базальных мембран сосудов, диабетическому гломерулосклерозу, гликогенному некрозу канальцев. Введение препарата изодибут животным с длительным течением сахарного диабета I типа улучшало морфологическую картину в почках за счет нормализации структуры базальных мембран гломерулярных капилляров, уменьшения степени выраженности воспалительных явлений в клубочковом и канальцевом отделах нефрона, признаков активации процессов ультрафильтрации в клубочках в целом.

*Ключевые слова: гломерулы, каналцы, ультраструктура, экспериментальный сахарный диабет, диабетическая нефропатия, изодибут.*

**The fine structure of the rat kidney with long-term experimental diabetes mellitus under the influence of izodibut**

М.М.Брагарник, Т.И.Богданова, И.М.Мельник

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

Data on the dynamics of ultrastructural studies of streptozotocin-induced diabetic rat kidney and influence of izodibut – an AR-inhibitor, are presented. It was shown, that a 2-6 month duration of diabetes mellitus led to the development of morphological features of diabetic nephropathy: thickening of glomerular basement membrane, diabetic glomerulosclerosis, glycogen necrosis of tubules. Treatment of experimental animals with long-term type I diabetes mellitus with izodibut improved renal morphology by normalizing the structure of glomerular basement membranes, decreasing the signs of inflammation in glomerular and tubule segments of the nephron, increasing morphological features of glomerular ultrafiltration.

*Key words: glomerules, channels, fine structure, experimental diabetes mellitus, diabetic nephropathy, izodibut.*

## ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ПАРАТГОРМОНУ, КАЛЬЦИТОНІНУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВ ІНКОРПОРАЦІЇ РАДІОНУКЛІДІВ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС

<sup>1</sup>Л.П.Арабська, <sup>1</sup>Ю.Г.Антипкін, <sup>2</sup>В.В.Поворознюк, <sup>1</sup>С.І.Толкач,  
<sup>1</sup>І.Г.Лукомська, <sup>1</sup>Л.І.Апуховська, <sup>1</sup>С.О.Бабко, <sup>1</sup>О.П.Клименко,  
<sup>1</sup>В.М.Андреева, <sup>1</sup>А.А.Помиткін

<sup>1</sup>Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, 04050 Київ; <sup>2</sup>Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ, Україна

Досліджено особливості взаємозв'язків паратгормону, кальцитоніну за умов інкорпорації радіонуклідів у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС, та їх вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Виявлено статеві відмінності утворюваних адаптивних взаємозв'язків цих гормонів, низьку ефективність цих взаємозв'язків, що може стати однією з причин розвитку ранніх порушень структури кістки надалі.

*Ключові слова:* паратгормон, кальцитонін, кісткова тканина, діти, радіонукліди.

Одним із визначних факторів радіочутливості організму є рівень ефективності механізмів регуляції мінерального гомеостазу [1]. У функціонуванні фізіологічного взаємозв'язку гомеостатичних механізмів в організмі і особливостях метаболізму та мінералізації кістки в процесі її розвитку значну роль відіграють гормональні чинники [2].

Кісткова система є органом-мішенню для паратгормону (ПТГ) і кальцитоніну (КТ). В період статевої незрілості продукція і секреція ПТГ менш активна, ніж КТ. Це біологічно оправдано необхідністю інтенсивного новоутворення органічного матриксу і збільшеною нуклеацією та епітаксією кальційфосфату в кістках, що ростуть. На період статевого дозрівання, коли структура кістки, в основному, сформована, потреба в кальції для життєвоважливих процесів особливо велика - активуються механізми, спрямовані на швидку і активну мобілізацію кальцію із кістки до інших систем [3]. В нормі нирки є основним місцем метаболізму та інактивації ПТГ. Паратгормон має фосфатуричну дію, але забезпечує високу реабсорбцію кальцію [4]. За умов гіпокальціємії збільшується секреція ПТГ, який за цих обставин є активатором 1- $\alpha$ -гідроксилази в нирках [5,6]. Стронцій пригнічує активність гідроксилази нирок не тільки прямо, але й через ПТГ, секреція якого при надлишку стронцію знижена [7]. Кальцитонін пригнічує активність остеокластів і може зменшувати їх проліферацію. Секреція КТ збільшується при надмірному навантаженні на механізми збереження кальцію і спрямовується на зменшення виходу в кров мінерального та органічного компонентів кісткової тканини, що призводить до зниження концентрації кальцію та фосфору в сироватці крові [8]. Вплив вітаміну D та його метаболітів на кісткову тканину відбувається при взаємодії з кальціємічними гормонами поліпептидної природи: паратиреоїдним і кальцитоніном. Метаболіти вітаміну D<sub>3</sub> мають модулюючий вплив на ефекти цих гормонів [9]. Кальцій є об'єктом контролю, виступає як позитивний (кальцитонін) або негативний (паратгормон) сигнал власної регуляції.

Мета даного дослідження - визначити особливості взаємозв'язків ПТГ і КТ та їх вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини за умов інкорпорації радіонуклідів у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС.

## Матеріали та методи

Проведено обстеження 200 дітей, народжених після аварії на ЧАЕС (98 хлопчиків і 102 дівчинки) у віці від 5 до 11 років, що мешкають на радіаційно забруднених територіях і мають рівень інкорпорації  $\alpha$ -радіонуклідів у тимчасових зубах в середньому  $2,7 \pm 0,14$  Бк/кг - основна група. Як група порівняння, 175 дітей такого ж віку (92 хлопчики і 83 дівчинки) без інкорпорації радіонуклідів, що мешкають на територіях з природним радіаційним тлом, склали контрольну групу.

Радіометрія тимчасових зубів, вилучених за медичними показаннями стоматологом, проводилася за методикою TASTRAK [10] у фізичній лабораторії альфа-трек-аналізу Бристольського університету (Великобританія).

Дослідження структурно-функціонального стану губчастої кісткової тканини проводили за допомогою ультразвукового денситометра "Achilles+" (Lunar Corp., Madison, WI). Визначали наступні параметри: ШПУ (м/с) - швидкість поширення ультразвуку через кістку, яка залежить від її щільності та еластичності; ШОУ (дБ/МГц) - широкосмугове ослаблення ультразвуку, яке відображає не тільки щільність кістки, але і кількість, розміри і просторову орієнтацію трабекул; ІМ (%) - відображає стан губчастої кістки відносно дорослих у віці 20 років.

Фізичний розвиток оцінювали соматометричним методом з використанням антропометричних стандартів (сигмального типу) за шкалою регресії. Радіоімунологічними методами досліджували: вміст паратгормону - ІНТАСТ РТН (США), кальцитоніну - DSL-7700 (США), тироксину - РІА-Т,-СТ (Білорусь), тестостерону - РІА-ТЕСТОСТЕРОН-ПР (Білорусь), СТГ - GH IRMA (Франція, IMMUNOTECH), остеокальцину - ELSA-OSTEO (Франція), інсуліну - РІА-ІНС-ПГ-<sup>125</sup>I (Білорусь), інсулінозалежного фактору росту (IGF-1) - IGF-1 IRMA (Франція, IMMUNOTECH); рівень 25ОНD<sub>3</sub> визначали радіорецепторним методом, неорганічний фосфор [11] та кальцій - біо-тест-набором (Лахема, Чехія), рівень вільних радикалів - за методом [12]. Отримані дані обраховані на ЕВМ за допомогою системи STATISTIKA.

## Результати та їх обговорення

У дітей основної групи з інкорпорацією  $\alpha$ -радіонуклідів виявлено підвищений рівень вільних радикалів (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) у крові -  $0,22 \pm 0,03$  ум.од./мл, в контрольній групі -  $0,027 \pm 0,01$  ум.од./мл, P<0,01. Тобто, у дітей з інкорпорацією радіонуклідів в організмі відбувається активація вільнорадикального окислення, що може призводити до дестабілізації мембран у різних органах і системах, до структурно-функціональних порушень, які впливають на міжсистемні гормональні взаємозв'язки.

При аналізі стану щитовидної залози за даними ультразвукового дослідження (УЗД) виявлено різноманітні ехогенні зміни у щитовидній залозі у 44,6 % дівчаток та у 32,7 % хлопчиків основної групи і тільки у 5,1 % дітей контрольної групи встановлено дифузний зоб Іа ступеня. Причиною виражених структурно-функціональних перебудов у тиреоцитах при дії іонізуючої радіації у малих дозах є порушення регуляторних процесів у системі гіпофіз-щитовидна залоза [13].

Показники основних кальційрегулюючих гормонів - паратгормону, кальцитоніну - були близькими в обох досліджуваних групах (табл. 1), а рівень метаболіту вітаміну D<sub>3</sub> (25ОНD<sub>3</sub>) у середньому був нижчим у хлопчиків основної групи порівняно з контрольною (табл. 2), в той же час середній рівень 25ОНD<sub>3</sub> у дітей обох груп був нижчим фізіологічної норми (40 нг/мл). Тобто, діти обох груп мали D-гіповітаміноз різного ступеня. Аналіз середньогрупових даних виявив зниження вмісту загального кальцію нижче фізіологічної норми (2,2-2,6 ммоль/л) [14] у дітей контрольної групи і нормальний фізіологічний вміст неорганічного фосфору (табл. 2). При оцінці отриманих результатів дотримувалися принципу єдності оцінки співвідношення загального (типового) і особливого (індивідуального). У 44,4 % хлопців основної групи вміст загального кальцію був нижчим середньогрупових показників, у 11,1 % - рівень загального кальцію відповідав фізіологічній нормі, при цьому в останній групі дітей виявлено неповне подвоєння нирок. За даними УЗД, у 22,2 % хлопців основної групи виявлено незначну пілоектазію (в контрольній групі неповне подвоєння нирок було у 9,1 % дітей). В динаміці досліджень у цих дітей не знайдено відхилень від норми в загальних аналізах сечі.

Таблиця 1. Вміст досліджуваних гормонів у дітей (M±m)

Група	Стать	n	Показник						
			СТГ, мОд/л	T <sub>4</sub> , нмоль/л	Парат-гормон, пг/мл	Кальцитонін, нмоль/л	Інсулін, мкОд/мл	IGF-1, нг/мл	Тестостерон, нмоль/л
Основна	Хлопчики	52	7,66 ±1,65	126,3 ±12,3	18,93 ±3,31	1,99 ±0,4	21,76 ±4,27	236,57 ±29,8	1,77 ±0,33
	Дівчатка	48	(6,28 ±0,82)*	107,3 ±9,3	35,25 ±5,0	1,61 ±0,38	(13,42 ±1,73) <sup>Δ</sup>	237,8 ±72,3	1,64 ±0,75
	Разом	100	6,91 ±1,07	113,9 ±9,32	24,19 ±3,47	2,13 ±0,38	19,35 ±2,79	265,46 ±38,6	2,25 ±0,68
Конт-рольна	Хлопчики	43	10,45 ±2,62	116,4 ±14,84	14,35 ±1,86	1,09 ±0,43	(14,81 ±4,8)*	(163,0 ±20,4)*	2,02 ±1,46
	Дівчатка	42	11,13 ±2,34	121,9 ±8,11	(21,15 ±1,85)*	2,05 ±0,36	15,94 ±3,3	180,0 ±20,1	2,55 ±1,25
	Разом	85	10,87 ±1,70	119,79 ±7,28	18,57 ±1,44	1,69 ±0,28	15,51 ±2,65	(173,56 ±14,29)*	2,34 ±0,9

Примітка. \* - P<0,05 при порівнянні показників дітей основної і контрольної груп;

<sup>Δ</sup> - P<0,05 при порівнянні показників дівчат і хлопців.

Таблиця 2. Вміст кальцію, фосфору, маркерів метаболізму кістки, 25ОНD<sub>3</sub> у обстежуваних дітей (M±m)

Група	Стать	n	Показник					
			Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза загальна, Од/л	Кисла фосфатаза, Од/л	Остео-кальцин, нг/мл	25ОНD <sub>3</sub> , нг/мл
Основна	Хлопчики	52	2,26 ±0,05	1,68 ±0,08	139,0 ±4,1	36,9 ±3,2	66,02 ±4,5	(19,0 ±2,67)*
	Дівчатка	48	2,28 ±0,06	1,77 ±0,09	161,2 ±13,2	30,8 ±2,5	84,03 ±12,0	19,59 ±3,54
	Разом	100	2,26 ±0,04	1,70 ±0,06	143,9 ±6,9	34,1 ±2,5	73,06 ±5,48	19,06 ±2,09
Конт-рольна	Хлопчики	43	(1,79 ±0,05)*	1,55 ±0,05	133,0 ±8,5	(19,7 ±1,8)*	58,17 ±3,33	27,86 ±3,17
	Дівчатка	42	(1,81 ±0,05)*	1,49 ±0,04	164,2 ±8,8	(21,7 ±1,4)*	78,17 ±6,72	21,90 ±1,56
	Разом	85	1,82 ±0,04	1,49 ±0,04	158,7 ±9,2	(21,0 ±1,1)*	70,59 ±4,60	24,36 ±1,51

Примітка. \* - P<0,05 при порівнянні показників дітей основної і контрольної груп.

Гіпокальціємія може розвиватися при гіпоксії і ішемії тканин, що пов'язане із збільшенням переміщення іонізованого кальцію в цитоплазму клітин (підвищений трансмембранний перехід в умовах дефіциту кисню) [15]. Кальцій накопичується в мітохондріях, які є головним його "депо" в клітинах [16]. За умов гіпоксії, недостатність функцій мітохондрій, які беруть участь у диханні тканин і обміні енергії, може бути однією з причин гіпокальціємії [2]. Низький рівень кальцію у обстежуваних дітей міг бути пов'язаний із зниженою функцією ПТГ, який сприяє мобілізації кальцію із кістки в кров [3]. Дефіцит кальцію мав негативний вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини - виявлено тенденцію до прямого взаємозв'язку загального кальцію з ШОУ - просторовою орієнтацією трабекул (r=0,3; P≤0,05). Характер утворюваних взаємозв'язків кальцію прямо впливав на розміри обводу грудної клітки (r=0,5; P<0,05) у хлопців основної групи.

При індивідуальному аналізі у 55,5 % хлопців основної групи виявлено незначне підвищення рівня неорганічного фосфору (в контролі - у 45,5 % хлопців підвищення і у 9,1 % - зниження, при фізіологічній нормі - 1,3-1,6 ммоль/л). За високого вмісту фосфору порушується всмоктування заліза, магнію; гіпомагніємія може призвести до кальцинозу нирок, аорти та інших м'яких тканин [16]. Встановлено негативний вплив виявлених рівнів фосфору на структурно-функціональний стан (ШПУ, ІМ) кісткової тканини хлопців обох груп ( $r=-0,6$ ;  $P<0,05$ ), що може вказувати на "вимивання" фосфору з кістки.

Гормони є такими агентами, які значно впливають на процеси обміну, а отже, і на внутрішнє середовище організму. Контролювання ендокринних функцій периферійних ендокринних органів здійснюється гіпоталамо-аденогіпофізарною системою за характером зворотного зв'язку. При деяких патологічних станах паралелізм взаємодії порушується [17]. Ефект дії ПТГ досягається через мобілізацію кальцію з кісток у позаклітинну рідину, при підвищенні концентрації ПТГ разом з демінералізацією відбувається деструкція органічного матриксу кістки. ПТГ підвищує активність остеокластів шляхом стимуляції продукції фактора активації остеокластів остеобластами, знижує активність та проліферацію остеобластів. Наявність гіпокальціємії при фізіологічній концентрації ПТГ у частини досліджуваних дітей може вказувати на його низьку біологічну активність.

При індивідуальному аналізі у 22,2 % хлопців основної групи виявлено зниження (при нормі 10-50 пг/мл) рівня ПТГ (в контролі - у 9,2%). Можливо, однією з причин цього могла бути інкорпорація стронцію, який зменшує секрецію ПТГ [7]. В свою чергу, при гіпофункції прищитовидних залоз всмоктування стронцію в кишечнику досить незначне [18], що могло носити захисний характер у досліджуваних дітей. Знижений рівень ПТГ спричиняє не катаболічний, а анаболічний ефект, сприяючи дозріванню хряща [19]. Клінічно при виявленому гіпопаратиреозі у всіх дітей виявлялися трофічні порушення з боку нігтів (оніходистрофія) або волосся, зубів, у 1,0 % обстежуваних хлопців - хвороба Реклінгаузена. Відомо, що при вродженому гіпопаратиреозі суттєво порушується також формування кісток (ранній розвиток остеомалачії).

Рівень кальцитоніну був підвищений у 33,3 % хлопців основної групи, при нормі - 0-2,9 нмоль/л (в контролі - у 9,1 %), але тільки у 11,1 % дітей основної групи підвищення рівня КТ корелювало із зниженням рівня ПТГ, тобто було пов'язане із станом гіпопаратиреозу або станом статевої незрілості. Кальцитонін різко збільшує остеобластну активність, що сприяє затримці і осіданню кальцію у кістці [3]. Проведений кореляційний аналіз виявив наявність прямого взаємозв'язку КТ із лужною фосфатазою ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ), IGF-1 ( $r=0,7$ ;  $P<0,05$ ), з остеокальцином ( $r=0,3$ ;  $P<0,05$ ), інсуліном ( $r=0,7$ ;  $P<0,05$ ), тобто із показниками синтетичної функції остеобластів.

За умов інкорпорації радіонуклідів у кістковій тканині в поєднанні з остеопенією підвищення рівня КТ у частини дітей, очевидно, мало пристосувальний характер, спрямований на збереження структурно-функціонального стану кісткової тканини, але у групі хлопців виявлено зворотний зв'язок із ШПУ, ІМ ( $r=-0,4$ ;  $P<0,05$ ), що може свідчити про недостатню ефективність КТ в їх організмі і, можливо, низьку ефективність впливу на структурно-функціональний стан кісткової тканини утворюваних взаємозв'язків з КТ, і наявності інших причин, що сприяли зниженню мінералізації кісткової тканини. Виявлено прямий зв'язок з розмірами обводу плеча, передпліччя, стегна, гомілки ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ). В контрольній групі - зв'язок із зазначеними антропометричними показниками аналогічний. Можливо, підвищення рівня КТ було компенсаторним, направленим на зниження підвищеного рівня фосфору. Пригнічення продукції ПТГ могло бути адаптивною реакцією організму у відповідь на зниження у деяких дітей продукції КТ, щоб запобігти розвитку остеопорозу.

У хлопців основної групи виявлялися різні співвідношення між загальним кальцієм і неорганічним фосфором: у 10 % гіпокальціємія супроводжувалася гіпофосфатемією, у 19 % гіперкальціємія супроводжувалася гіпофосфатемією, у 6,7 % - нормокальціємія гіперфосфатемією, у 10 % гіпокальціємія - нормофосфатемією, у 23,8 % гіперкальціємія - нормофосфатемією, у 11,1 % гіпокальціємія супроводжувалася гіперфосфатемією, у 4,8 % гіперкальціємія супроводжувалася гіперфосфатемією. Тобто, у 66,4 % хлопців основної групи було виявлено співвідношення 2:1 рівнів загального кальцію і неорганічного фосфору, що може бути проявом загальнопатологічного процесу в організмі, в тому числі, порушень мінерального обміну в кістковій тканині, яка є основним депо мінеральних речовин в організмі. Зміни рівня концентрації загального кальцію в сироватці крові на 1 % запускають в хід механізми, які відновлюють рівновагу [8]. Гіпокальціємія стимулює лінійне зростання рівня ПТГ. При збільшенні рівня кальцію в крові активується виділення кальцитоніну, який пригнічує активність остеокластів і цим запобігає подальшому руйнуванню кістки.

Гіпокальціємія і гіперфосфатемія могли бути результатом розвитку латентного гіпопаратиреозу за рахунок зниження продукції ПТГ (у 11,1 %) або зниження його функціональних властивостей (виявлена гіпокальціємія у дітей з нормальними рівнями ПТГ), чи наявності дефекту рецепторів до ПТГ. Інсулін знижує активність ПТГ [20]. В основній групі виявлено тенденцію до прямого зв'язку підвищеного рівня інсуліну з ПТГ ( $r=0,3$ ;  $P \leq 0,05$ ), що, очевидно, мало адаптивний характер.

Гормон прищитовидних залоз разом з вітаміном D забезпечує всмоктування кальцію в кишечнику, реабсорбцію кальцію в канальцях нирок, вимивання кальцію із кісток і активацію остеокластів кісткової тканини [21]. Виявлено тенденцію до зворотного взаємозв'язку ПТГ з кислою фосфатазою (активністю остеокластів) - ( $r=-0,3$ ;  $P \leq 0,05$ ), лужною фосфатазою (активністю остеобластів) - ( $r=-0,3$ ;  $P \leq 0,05$ ) та прямий - з остеокальцином ( $r=0,6$ ;  $P < 0,05$ ). Такий характер взаємозв'язків, очевидно, пояснюється зниженими функціональними властивостями ПТГ.

Незалежно від вітаміну D, ПТГ гальмує реабсорбцію фосфатів канальцями нирок і сприяє виведенню фосфору з сечею [21]. Можливо, за умов зниженої функціональної активності ПТГ (відсутність кореляційних взаємозв'язків з фосфором) та зниження рівня вітаміну D<sub>3</sub>, на гіперфосфатемію мали вплив процеси моделювання і ремоделювання в кістковій тканині [тенденція до прямого ( $r=0,3$ ;  $P \leq 0,05$ ) зв'язку фосфору з остеокальцином, лужною та кислою фосфатазами] та підвищений рівень інсуліну ( $r=0,5$ ;  $P < 0,05$ ), який знижує резорбцію кістки за рахунок зниження активності ПТГ [20] і стимулює остеобласти, підвищуючи утворення лужної фосфатази для перетворення органічного фосфату в неорганічний. На залежність гіперфосфатемії від процесів у кістковій тканині може вказувати наявність зворотного взаємозв'язку фосфору з ШПУ, ШОУ, ІМ ( $r=-0,4$ ;  $P < 0,05$ ).

Опосередковано на процеси формування кісткової тканини ПТГ впливав через інсулінзалежний фактор росту (IGF-1), між ними виявлено зворотний взаємозв'язок ( $r=-0,5$ ;  $P < 0,05$ ). Але із структурно-функціональним станом кісткової тканини (ШПУ, ШОУ, ІМ) виявлено прямий взаємозв'язок ПТГ ( $r=0,7$ ;  $P < 0,05$ ). За умов латентного гіпопаратиреозу відбувається низький рівень метаболізму в кістковій тканині. Через характер утворюваних взаємозв'язків ПТГ, очевидно, мав прямий вплив на розміри обводу грудної клітки ( $r=0,3$ ;  $P \leq 0,05$ ), плеча ( $r=0,3$ ;  $P \leq 0,05$ ) та голілки ( $r=0,4$ ;  $P < 0,05$ ). В контрольній групі характерні взаємозв'язків аналогічні.

Паратгормон є антагоністом кальцитоніну, цей антагонізм забезпечує співдружню участь обох гормонів у регуляції балансу кальцію і ремоделювання кісткової тканини [21]. Активація прищитовидних залоз виникає у

відповідь на зниження рівня іонізованого кальцію у крові. Збільшення викиду ПТГ у відповідь на цей стимул сприяє швидкій мобілізації кальцію із кісткової тканини і включенню більш повільних механізмів - підвищенню реабсорбції кальцію в нирках і збільшенню всмоктування кальцію із кишечника [21].

Паратгормон впливає на баланс кальцію і через зміни метаболізму вітаміну D сприяє утворенню в нирках найбільш активного похідного вітаміну D - 1,25-дигідроксихолекальциферолу (кальцитріолу). Недостатність кальцію (кальцієвий голод) чи порушення всмоктування вітаміну D супроводжуються гіперплазією прищитовидних залоз і компенсаторно-функціональними проявами гіперпаратиреозу [21].

Рівень  $25\text{ОНD}_3$  був зниженим, практично, у всіх хлопців основної групи, тільки у 11,1 % він був близьким до фізіологічної норми (в контролі - у 27,3 %). У обстежуваних хлопців основної групи за умов гіпокальціємії і гіповітамінозу  $\text{D}_3$  ( $25\text{ОНD}_3$ ) виявлено прямий зв'язок ПТГ із  $25\text{ОНD}_3$  ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ) і  $25\text{ОНD}_3$  з кальцієм ( $r=0,3$ ;  $P\leq 0,05$ ). Такий зв'язок в умовах зниження рівня  $25\text{ОНD}_3$ , очевидно, може опосередковано свідчити про дефіцит утворення кальцитріолу в нирках у обстежуваних хлопців основної групи.

Рівень загального кальцію нижче 2,2 ммоль/л виявлено у 33,3 % дівчат основної групи, у 16,7 % дівчат рівень відповідає фізіологічній нормі (в контролі - у 11,1 %). Рівень фосфору, дещо вищий від фізіологічної норми, виявлено у 66,7 % дівчат основної групи (в контрольній групі - у 5,6 % дівчат вищий, у 11,1 % - нижчий). У 33,3 % дівчат основної групи, яким проводилось дослідження кальцій-фосфорного обміну, виявлено неповне подвоєння нирок (в контролі - не виявлено) і у 16,7 % - пієлоектазію (в контролі - у 11,1 % дівчат). У 10,5 % дівчат основної групи гіпокальціємія супроводжувалася нормофосфатемією, у 10,5 % нормокальціємія супроводжувалася гіпофосфатемією, у 15,8 % нормокальціємія супроводжувалася гіперфосфатемією. У 10,5 % дівчат основної групи виявлено порушення співвідношень між рівнями загального кальцію і неорганічного фосфору.

В контролі зв'язок був дещо іншим - у 5,6 % дівчат гіпокальціємія супроводжувалася гіперфосфатемією, а у 11,1 % - гіпофосфатемією (може свідчити про порушення процесів транспорту в клітині, тобто, про початкову стадію D-гіповітамінозу, остеомаліацію).

Обмін фосфору і генерація АТФ в мітохондріях складають основу біоенергетики клітини. Досить важливу роль фосфор відіграє в реакціях фосфорилювання білків [22, 23]. При гіпофосфатемії знижується рівень АТФ, порушується функція еритроцитів і лейкоцитів, розвивається метаболічний ацидоз, остеомаліація та інше [24]. Остеомаліація частіше за все є результатом дефіциту вітаміну D, мінеральних речовин і білка в раціоні. Біохімічними симптомами остеомаліації є зниження рівнів кальцію і фосфору, активація лужної фосфатази, зниження рівня  $25\text{ОНD}_3$ .

Аналіз кореляційних взаємозв'язків показав наявність прямого зв'язку вмісту загального кальцію в сироватці крові із показниками (ШОУ, ШПУ, ІМ) структурно-функціонального стану кісткової тканини ( $r=0,9$ ;  $P<0,01$ ), а у неорганічного фосфору - тенденцію до зворотного ( $r=-0,3$ ;  $P\leq 0,05$ ). Може скластися враження, що у дівчат основної групи створюється такий характер взаємозв'язків з кальційрегулюючими системами, які компенсаторно підтримують рівень кальцію на низьких фізіологічних рівнях, але не за рахунок активації його "вимивання" із кісткової тканини.

На регуляцію рівня загального кальцію у дівчат основної групи помітний вплив мали  $25\text{ОНD}_3$  ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ), ПТГ, кисла фосфатаза, тестостерон ( $r=-0,5$ ;  $P<0,05$ ). Характер впливу на рівень неорганічного фосфору був дещо іншим:  $25\text{ОНD}_3$  ( $r=-0,5$ ;  $P<0,05$ ), СТГ ( $r=-0,5$ ;  $P<0,05$ ), ПТГ ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ), кисла фосфатаза ( $r=0,6$ ;  $P<0,05$ ).

Під впливом СТГ підвищується резорбція фосфату із кістки і рівень його у крові підвищується (може бути характерним для акромегальних рис конституційного характеру). Паратгормон впливає на рівень фосфору через СТГ [25]. Виявлено зворотний взаємозв'язок між ПТГ і СТГ ( $r=-0,6$ ;  $P<0,05$ ). Можливо, підвищення рівня ПТГ носило адаптаційний характер з метою запобігання розвитку гіперфосфатемії (резорбції фосфату із кістки).

У дівчат і хлопців контрольної групи при відносно нормальних фізіологічних рівнях  $25\text{ОНD}_3$  виявлено значну гіпокальціємію. Експериментально показано [26, 27], що при D-гіповітамінозі порушується здатність до мобілізації кальцію із кістки. Очевидно, у цих дітей було порушення трансформації  $25\text{ОНD}_3$  у гормонально активну форму, що відповідало стану D-гіповітамінозу.

Відновлення рівня кальцію в сироватці крові відбувається за рахунок трьох основних фізіологічних механізмів, які контролюються гормонами:

- а) резорбції кісткової тканини під впливом  $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$  та паратгормону;
- б) стимуляції всмоктування кальцію із кишечника під впливом  $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ ;
- в) посилення реабсорбції кальцію в каналцях нирок під впливом  $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$  і ПТГ.

Кількісні співвідношення цих процесів залежать від ступеню гіпокальціємії. При незначному зниженні рівня кальцію його нормалізація, очевидно, відбувається без посилення резорбції кістки, а за рахунок двох інших механізмів [9].

Аналіз середньогрупового вмісту рівнів ПТГ у дівчат основної групи показав, що його рівень знаходиться у межах фізіологічної норми (див. табл. 1), але при цьому був дещо нижчим у дівчат контрольної групи. Паратгормон має прямий вплив на кісткову тканину, нирки, ентероцити [28]. Паратгормон може впливати на мембрани шляхом модифікації структури фосфоліпідного компоненту [29].

При індивідуальному аналізі зниження вмісту ПТГ не виявлено, тільки у 33,3 % дівчат основної групи він знаходився на верхніх межах фізіологічної норми, у 16,7 % - був вище норми. При цьому у дівчат виявлялась гіпокальціємія, гіперфосфатемія, підвищений рівень лужної фосфатази, нормальний рівень  $25\text{ОНD}_3$ . Все це може вказувати на наявність псевдогіпопаратиреозу у таких дітей, зниження функціональної активності паратгормону. При гіпофункції прищитовидних залоз всмоктування стронцію в кишечнику досить незначне [18]. Можливо, зниження функціональної активності прищитовидних залоз мало, в якійсь мірі, адаптаційний характер. Фізіологічна роль ПТГ спрямована на запобігання гіпокальціємії шляхом вивільнення кальцію із кісткової тканини, підвищення його реабсорбції у дистальних відділах каналців нирок та посилення всмоктування кальцію в кишечнику. Ці органи є органами-мішенями для ПТГ. Підвищений рівень ПТГ збільшує кількість остеокластів з вивільненням лізосомальних ферментів (кислої фосфатази) і зменшує активність остеобластів [19], що може сприяти розвитку остеопорозу.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків виявив зворотний характер впливу визначеного вмісту ПТГ на структурно-функціональний стан кісткової тканини (ШПУ, ІМ) дівчат основної групи ( $r=-0,4$ ;  $P<0,05$ ) та прямий - на масо-ростовий індекс Рорера ( $r=0,8$ ;  $P<0,01$ ), розміри обводу плеча, передпліччя, стегна, голілки ( $r=0,8$ ;  $P<0,01$ ). В контролі значимих взаємозв'язків з цими показниками не виявлено. Вміст ПТГ і, очевидно, його активність у дівчат основної групи мали прямий вплив на рівень неорганічного фосфору ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ), активність лужної фосфатази ( $r=0,7$ ;  $P<0,01$ ), кислої фосфатази ( $r=0,4$ ;  $P<0,05$ ), рівень остеокальцину ( $r=0,7$ ;  $P<0,01$ ), інсуліну ( $r=0,3$ ;  $P<0,05$ ), IGF-1 ( $r=0,6$ ;  $P<0,05$ ).

Паратгормон і кальцитонін мають гіпофосфатемічний ефект, так як вони діють в нирках на один і той же фермент, що бере участь у синтезі метаболіту

вітаміну D<sub>3</sub> - 1,25-дигідроксихолекальциферолу, який зменшує реабсорбцію фосфатів у нирках [19]. У дівчат з підвищеним вмістом ПТГ виявлений прямий зв'язок з підвищенням рівня фосфору може свідчити про зниження функціональної активності ПТГ. Паратгормон підвищує синтез кислої фосфатази в кістковій тканині, але пригнічує активність лужної фосфатази, синтез колагену [2]. Інсулін знижує активність паратгормону [20]. Очевидно, в умовах функціональної неповноцінності обох гормонів утворився прямий дисрегуляторний взаємозв'язок. Паратгормон стимулює синтез кістковими клітинами інсуліноподібного фактора росту, який бере участь у синтезі колагену для формування кістки [30]. Можливо, підвищення вмісту ПТГ мало пристосувальний характер, направлений на активацію утворення білків.

Зворотний характер впливу на вміст і активність ПТГ мали загальний рівень кальцію і T<sub>4</sub> (r=-0,5; P<0,05), СТГ (r=-0,6; P<0,05), 25ОНD<sub>3</sub> (r=-0,4; P<0,05), тестостерону (r=-0,3; P≤0,05). Будь-які зміни в діяльності щитовидної залози призводять до змін рівня її гормонів у крові. За принципом зворотного взаємозв'язку виникають зрушення в аденогіпофізарному гормонопозі, що втягує в реакцію інші ендокринні органи. Її гормони впливають на гіпоталамус, гіпофіз і, знову ж таки, на щитовидну залозу [17]. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до "епіфізарного дисгенезу" із затримкою лінійного росту кісток [31], а в умовах зниження рівня ПТГ досягається анаболічний ефект - стимулюється дозрівання хряща [19]. Паратгормон і вітамін D<sub>3</sub> - синергісти відносно обміну кальцію і антагоністи відносно обміну фосфору, так як ПТГ посилює екскрецію фосфору. Взаємозв'язок їх пов'язаний також з тим, що вітамін D<sub>3</sub> впливає на функціональний стан прищитовидних залоз [19].

Кальцитонін є антагоністом паратгормону і сприяє захисту організму від надлишкового надходження кальцію, зменшуючи реабсорбцію кальцію в каналцях нирок, всмоктування кальцію із кишечника і збільшуючи фіксацію кальцію у кістковій тканині. КТ активуюче впливає на синтез колагену кістки [2]. Виділення КТ регулюється як рівнем кальцію крові, так і змінами секреції гастрину при вживанні їжі, багатой кальцієм [21].

Аналіз середньогрупових показників КТ не виявив відхилень від фізіологічної норми у дівчат основної і контрольної груп (див. табл. 1). При індивідуальному аналізі у дівчат основної групи підвищення вмісту кальцитоніну не виявлено, у 33,3 % дівчат він був на нижніх рівнях фізіологічної норми (у контролі - у 27,8 % - підвищений рівень, у 11,1 % - на нижній межі норми). В нормі у період статевої незрілості активність КТ вища, що пов'язано з інтенсивним новоутворенням кістки [3]. КТ сприяє відкладанню кальцію в скелеті і перешкоджає резорбції кістки [32]. Відсутність підвищення рівня КТ може бути пов'язане з порушенням внутрішньоклітинних механізмів утворення чи виділення КТ. При деструктивних змінах за умов інкорпорації радіонуклідів порушується цілісність внутрішньоклітинних структур, які забезпечують синтез гормонів в ендокринних залозах [13]. За умов інкорпорації радіонуклідів виникають дисрегуляторні взаємозв'язки, які, можливо, пов'язані з порушенням функції КТ чи з дефектом рецепторів.

Виявлений зворотний взаємозв'язок кальцитоніну із показниками (ШОУ, ШПУ, ІМ) структурно-функціонального стану кісткової тканини (r=-0,5; P<0,05), з масо-ростовим індексом Рорера (r=-0,3; P≤0,05), розмірами обводу гомілки (r=-0,5; P<0,05), а також з неорганічним фосфором (r=-0,3; P≤0,05), лужною фосфатазою (r=-0,7; P<0,05), кислою фосфатазою (r=-0,3; P≤0,05), остеокальцином (r=-0,5; P<0,05), паратгормоном (r=-0,3; P≤0,05), інсуліном (r=-0,6; P≤0,05), IGF-1 (r=-0,4; P<0,05). Прямий зв'язок кальцитоніну виявлено з 25ОНD<sub>3</sub> (r=0,7; P<0,05), СТГ (r=0,4; P<0,05), тестостероном (r=0,4; P<0,05). Очевидно, у дівчат основної групи зниження продукції КТ (33,3 %) чи його функціональної активності не мало значного активуючого впливу на остеооб-

ласти та відкладання кальцію у кістковій тканині, на що може вказувати виявлений характер взаємозв'язків.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  прямо стимулює синтез і секрецію КТ у щитовидній залозі [33]. Гіповітаміноз D, зміни в щитовидній залозі та інших залозах внутрішньої секреції в цій групі дівчат, очевидно, пригнічували активність кальцитоніну.

В контрольній групі дівчат виявлений підвищений рівень КТ (у 27,8 %) міг бути однією з причин виявленої гіпокальціємії. Характер виявлених взаємозв'язків показав наявність прямого взаємозв'язку з неорганічним фосфором ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ), інсуліном ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ), тестостероном ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ). Зворотний зв'язок виявлено з остеокальцином ( $r=-0,6$ ;  $P<0,05$ ), з ШОУ, ШПУ, ІМ ( $r=-0,3$ ;  $P\leq 0,05$ ) та розмірами обводу плеча, передпліччя, стегна, гомілки ( $r=-0,5$ ;  $P<0,05$ ). Тобто, підвищення вмісту КТ сприяло розвиткові гіпокальціємії, в умовах якої складався такий характер взаємозв'язків, який міг призводити, очевидно, до розвитку остеомалачії.

## Висновки

1. В сучасних екологічних умовах існування дітей порушується стан кальцій-фосфорного гомеостазу.

2. Відсутність підвищення рівня кальцитоніну, зниження рівня паратгормону у частини дітей з інкорпорацією радіонуклідів може бути зв'язане з порушенням внутрішньоклітинних механізмів утворення чи вивільнення цих гормонів. При деструктивних змінах в умовах інкорпорації радіонуклідів порушується цілісність внутрішньоклітинних структур, які забезпечують синтез гормонів в ендокринних залозах.

3. У хлопців частіше розвивається латентний гіпаратиреоз, а у дівчат - псевдогіпаратиреоз, який є однією з причин розвитку гіпокальціємії у дітей в умовах інкорпорації радіонуклідів в організмі.

4. Зниження вмісту паратгормону у хлопців не завжди було пов'язане із статевою незрілістю і могло бути компенсаторно направлене на досягнення анаболічного ефекту - сприянню дозрівання хряща і лінійному росту кісток.

5. В умовах підвищення рівня вільних радикалів в організмі та гіповітамінозу D знижується функціональна активність паратгормону або порушується характер рецепторних взаємозв'язків, зв'язків з показниками активності остеобластів, остеокластів. Все це сприяє створенню адаптивних взаємозв'язків в системі ендокринних залоз, направлених на збереження структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей. Характер утворюваних взаємозв'язків має статеві відмінності, але рівень їх ефективності не досить високий, так як не досягається нормалізація рівня кальцію в сироватці крові у значній кількості обстежуваних дітей.

6. Виявлений зворотний взаємозв'язок кальцитоніну з маркерами кісткоутворення (лужною фосфатазою, IGF-1, остеокальцином), показниками щільності та еластичності кісткової тканини, особливо у дівчат, може свідчити про низьку ефективність утворюваних адаптивних взаємозв'язків, що може стати однією з причин ранніх порушень структури кістки, розвитку остеопору раніше, ніж у хлопців. На низьку ефективність паратгормону може вказувати наявність гіпокальціємії у дітей з фізіологічною концентрацією паратгормону.

7. Зниження ефективності регуляції мінерального гомеостазу може бути одним з показників підвищеної радіочутливості дитячого організму.

## Література

1. Поспишил М. Радиобиология. 1974, **14**, №4, 550-553.
2. Френкель Л.А., Калмыков Л.З., Ланько А.И. и др. Радиобиология костной ткани. М.: Энергоатомиздат, 1986. 136 с.
3. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Энергоатомиздат, 1989. 264 с.
4. Агус З.С., Гольдфарт С., Вассерстайн А. Минеральный метаболизм в норме и патологии // В кн.: Современная неврология. М.: Медицина, 1984, 163-302.
5. Garabedian M., Holick M.F., De Luca H.F., Boyle J.T. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid gland // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1972, **69**, №7, 1673-1676.
6. Both B.E., Huan C., Tsai H.C., Morris R.C. Parathyroidectomy reduced 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase activity in the hypocalcemic vitamin D - deficient chick // J. Clin. Invest. 1977, **60**, №6, 1314-1320.
7. Omdahl J.I. Control of kidney 25-hydroxyvitamin D metabolism: strontium and involvement of parathyroid hormone // Arch. Biochem. Biophys. 1977, **184**, №1, 172-178.
8. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.
9. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина D. Рига, 1980. 480 с.
10. Henshaw D.L. Application of solid state nuclear track detectors to measurements of natural  $\alpha$ -radioactivity in human body tissues // Nuclear Tracks and Radiation Measurements. 1989, **16**, №4, 253-270.
11. Dyce B.S., Bessman S.P. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPY in multiple specimen of blood // Environmental Health. 1973, **27**, №2, 205-207.
12. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels // Analyt. Biochem. 1971, **44**, №1, 276-287.
13. Лукашова О.П. Дія іонізуючої радіації (малих доз) на структурно-функціональний стан щитовидної залози. Повідомлення I. Ультраструктура щитовидної залози кроликів після загального рентгенівського опромінення у дозі 0,75 Гр // Укр. радіол. журн. 1997, **5**, вип.2, 156-159.
14. Ипатов Ю.П., Переслегина И.А. Функциональные и лабораторные показатели здоровья детей, используемые в диагностике заболеваний органов пищеварения (справочник) / Под ред. А.И.Волкова. Нижний Новгород, 1998. 59 с.
15. Шейбак М.П. Гипокальциемия новорожденных // Росс. вест. перинатол. педиатр. 1977, **42**, №4, 12-17.
16. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. М.: Медицина, 1985. 288 с.
17. Алешин Б.В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. М.: Медицина, 1971. 440 с.
18. Spencer H., Kramer L., Osis D., Wiatrowski F. Excretion of retained fluoride in man // J. appl. Physiol. 1975, **38**, №2, 282-287.
19. Антипкін Ю.Г. Кальційрегулюючі гормони при D-гіповітамінозі (огляд літератури) // ПАГ. 1989, №4, 21-24.
20. McCarty M.F. Anabolic effects of insulin on bone suggest a role for chromium picolinate in preservation of bone density // Med. Hypotheses. 1995, **45**, №3, 241-246.
21. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. М.: Медицина, 1985. 432 с.
22. Блажевич Н.В., Спиричев В.Б., Поздняков А.Л. Динамика и механизм нарушений минерального обмена при избыточном содержании фосфора в рационе // Вопр. питания. 1978, №3, 19-27.
23. Krebs E.G. The phosphorylation of proteins: a major mechanism for biological regulation // Biochem. Sos. Frans. 1985, **5**, №13, 813-820.
24. Avioli L.V. Phosphorus depletion and vitamin D metabolism // In: G.Massey (ed.). Homeostasis phosphate and other minerals. New York, London, 1978, 362-372.
25. Gay R.W. Evidence that somatomedins mediate the effect of hypophosphotemia in increase serum 1,25-dihydroxyvitamin D level in rat // J. Endocrinology. 1987, **121**, №2, 504-512.
26. Holtrop M.E., Cox K.A., Klark M.B. et al. 1,25-Dihydrocholecalciferol stimulates osteoclasts in rat bone in the absence of parathyroid hormone // Endocrinology. 1981, **108**, №6, 234-240.
27. Reynolds J.I., Pavlovitch H., Bajsan S. 1,25-Dihydrocholecalciferol increases bone resorption in thyroparathyroidectomized mice // Calcified Tissue Research. 1976, **21**, №1, 207-212.

28. Drucke T., Lacour B. Hormonal regulation of intestinal calcium and phosphate transport: effect of vitamin D, parathyroid hormone and calcitonin // In: M. Gilles-Bailin (ed.). Intestinal transport. New York: Springer-Verlag, 1983, 249-257.
29. Bidot-Horenz P., Faresce R.V., Sabiz M.A. Parathyroid hormone and 3,5-nonphosphate acutely increase phospholipid on the phosphoiteidate polyphosphoinositide pathway // Endocrinology. 1981, 108, №6, 2078-2081.
30. Favus M.J. (ed.). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. New York: Raven Press, 1995, p. 1200.
31. Сорокман Т.В., Пішак В.П., Набухотний Т.К. Педіатричні аспекти Чорнобильської катастрофи. Чернівці: Прут, 1998. 252 с.
32. Альтшулер Р.А., Коратаев Т.К. Кальцитонин: физиологическая роль, фармакологические свойства и его лекарственные препараты // Хим.-фармац. журн. 1985, 19, №5, 627-634.
33. Segond N., Legendre B., Tahri B. et al. Increased level calcitonin mRNA after 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> injection in the rat // FEBS Letters. 1985, 184, №2, 268-272.

**Особенности взаимосвязей паратгормона, кальцитонина и их влияние на структурно-функциональное состояние костной ткани при инкорпорации радионуклидов у детей, рожденных после аварии на ЧАЭС**

<sup>1</sup>Л.П.Арабская, <sup>1</sup>Ю.Г.Антипкин, <sup>2</sup>В.В.Поворознюк, <sup>1</sup>С.И.Толкач, <sup>1</sup>И.Г.Лукомская, <sup>1</sup>Л.И.Апуховская, <sup>1</sup>С.А.Бабко, <sup>1</sup>Е.Ф.Клименко, <sup>1</sup>В.М.Андреева, <sup>1</sup>А.А.Помиткин  
<sup>1</sup>Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 04050 Киев;  
<sup>2</sup>Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Проведено исследование взаимосвязей паратгормона, кальцитонина при инкорпорации радионуклидов у детей, рожденных после аварии на ЧАЭС, и их влияние на структурно-функциональное состояние костной ткани. Выявлены половые различия в образовании адаптивных взаимосвязей этих гормонов, низкая эффективность этих связей. Это может стать одной из причин развития ранних нарушений структуры костной ткани в дальнейшем.

*Ключевые слова:* паратгормон, кальцитонин, костная ткань, дети, радионуклиды.

**Peculiarities of correlations between parathyroid hormone and calcitonin and their influence on a structural and functional state of the osteal tissue under incorporation of radionuclides in children who were born after the chernobyl accident**

<sup>1</sup>L.Arabskaya, <sup>1</sup>Y.Antipkin, <sup>2</sup>V.Povoroznyuk, <sup>1</sup>S.Tolkach, <sup>1</sup>I.Lukomskaya, <sup>1</sup>L.Apuhovskaya, <sup>1</sup>S.Babco, <sup>1</sup>E.Klimenco, <sup>1</sup>V.Andreeva, <sup>1</sup>A.Pomitkin  
<sup>1</sup>Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of AMS, 04050 Kyiv;  
<sup>2</sup>Institute of Gerontology of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The research of correlations between parathyroid hormone and calcitonin was conducted under incorporation of radionuclides in children born after the Chernobyl accident. Their influence on structural and functional state of the osteal tissue was studied. Sex differences in derivation of adaptive correlations of these hormones, low efficiency of these links was found. This might be a reason for the development of early violations of frame of the osteal tissue.

*Key words:* parathyroid hormone, calcitonin, osteal tissue, children, radionuclides.

## НЕФРОГЕННА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Т.В. Бойчук

Івано-Франківська державна медична академія, 76030 Івано-Франківськ, Україна

В огляді відображені сучасні погляди на механізми патогенезу, клінічні особливості та принципи лікування нефрогенної артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет. Наводяться дані епідеміологічних, експериментальних та клінічних досліджень. Особливу увагу приділено нефропротекторному впливу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту.

*Ключові слова:* артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, нефропатія, мікроальбумінурія, гломерулосклероз.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших проблем не лише ендокринології, але й кардіології, оскільки рівень смертності серед таких хворих значною мірою зумовлений серцево-судинними ускладненнями. Серед останніх найважливішими є патологія коронарних судин, серцева недостатність і гіпертензія.

Численними дослідженнями останніх років підтверджено, що відсоток існування вторинної артеріальної гіпертензії (АГ) при ЦД є високим. Доведено, що даний синдром притаманний третині таких хворих, а ймовірність виникнення АГ при ЦД набагато вища, ніж у загальній популяції [1].

Підвищення артеріального тиску (АТ) при ЦД тісно пов'язане з ураженням нирок, що є частим ускладненням основного захворювання. Найтиповішою формою патології нирок при ЦД є діабетичний гломерулосклероз (ДГС), який ускладнює перебіг I типу ЦД у 40%, а II типу – в 15-30% випадків [2-4]. Етіологічним чинником ДГС є нефропатія, яка стає клінічно вираженою при 10-15-річному анамнезі ЦД I типу і 5-10-річній тривалості ЦД II типу [4]. Доведено, що якщо у хворого на ЦД упродовж 30 років від початку захворювання не виникає протеїнурія, то ДГС йому практично не загрожує. Серед хворих на інсулінзалежний ЦД з 40-річним анамнезом рівень смертності сягає 90% при маніфестній нефропатії і лише 30% - за умови відсутності ознак останньої [3]. Третина хворих на ЦД помирає від ниркової недостатності (НН) [2].

Таким чином, ниркові ускладнення ЦД є дуже важливими, оскільки ДГС і серцево-судинна патологія, як його наслідок, є передвісниками виникнення НН у таких хворих.

Поеднання специфічних патологічних змін клубочків нирок з ЦД вперше встановлено Р.Кimmelstiel і С. Wilson у 1936 р. [5]. Ними описані 8 хворих, у яких при аутопсії було виявлено розростання мезангіуму, що спричинило формування вузликів. Перед смертю цим хворим був притаманний своєрідний синдром, що характеризувався набряками, масивною протеїнурією і гіпертензією на тлі тривалого діабетичного анамнезу у 7 з них. На підставі патологоанатомічної картини автори назвали це захворювання інтеркапілярним гломерулосклерозом. Водночас R. Murakami [6] в Японії описав подібну гістологічну картину в 1 хворого. Пізніше ціла плеяда клініцистів і патологів підтвер-

дила існування синдрому, при якому стереотипна клінічна симптоматика поєднується зі специфічними патогістологічними змінами.

Mogensen С.Е. та співавт. [7,8] описали 5 клінічних стадій еволюції ДГС при ЦД I типу.

I стадія характеризується наявністю таких ознак, як підвищена клубочкова фільтрація (КФ) і гіпертрофія, що клінічно виявляється збільшенням розмірів нирок. На цій стадії адекватна інсулінотерапія значною мірою нівелює описані прояви.

II стадія розвивається через багато років і пов'язана з пошкодженнями клубочків за відсутності клінічних проявів патології нирок. Встановлена кореляція між підвищенням рівня глікозованого гемоглобіну і зростанням КФ у таких хворих [7], хоч досі не з'ясовано, чи впливають дані показники на ризик виникнення НН.

III стадія клінічно проявляється мікроальбумінурією, під якою розуміють екскрецію альбуміну з сечею між 20 і 200 мкг/хв (30-300 мг/добу) [8]. У типових випадках на цій стадії мікроальбумінурія поєднується з переміжною протеїнурією і повільним збільшенням екскреції альбумінів із сечею впродовж років. Окрім того, на цій стадії ДГС може виникати АГ. АТ рідко підвищується у хворих з екскрецією альбумінів з сечею, меншою від 100 мг/добу [9].

Для IV стадії характерна клінічна симптоматика явного ДГС. Протеїнурія понад 0,5 г/добу (екскреція альбумінів з сечею понад 300 мг/добу) поєднується зі зниженням КФ. Повідомляється, що нефротичний синдром виникає в 6% таких хворих [10], а в 28-48% з'являється гематурія [8]. Характерною ознакою IV стадії ДГС є підвищення АТ. Гіпертензія, спочатку непостійна, стабілізується, причому переважно підвищується систолічний АТ. Особливістю АГ при ДГС є її становлення на рівні м'якої чи помірної і відсутність тенденції переходу в злоякісні форми. Останнє пояснюється двома наступними причинами:

- низьким рівнем реніну внаслідок гіалінізації клітин юкстагломерулярного апарату (ЮГА), що може розцінюватися як гіпоренімічний гіпоальдостеронізм (про що йтиметься пізніше);

- зменшенням внутрішньосудинним об'ємом, що зумовлено гіпоальбумінемією чи нефротичним синдромом [11].

З того часу, як нефропатія стає маніфестною, метаболічний контроль (яким би він не був адекватним) не попереджує прогресування захворювання аж до розвитку його термінальних стадій. Водночас, контроль за рівнем АТ сповільнює, хоч і не зупиняє, прогресування останнього [8]. Клінічно при IV стадії ДГС можуть виявлятися ретинопатія, а також інші ускладнення ЦД.

V стадія – це виникнення термінальних ознак НН у поєднанні з клінічно маніфестованими проявами ускладнень ЦД [3]. За даними деяких авторів, половина хворих на цій стадії ДГС помирає упродовж 7 років від її початку [8].

Не дивлячись на ідентичність патологоанатомічних змін, клінічний перебіг ДГС при II типі ЦД не є таким чітко вираженим. Діабетична нефропатія у таких хворих вперше виявляється через 5-10 років після встановлення діагнозу, а клінічні прояви останньої (аналогічні описаній вище IV стадії) з'являються у 20-40% випадків при 20-річному діабетичному анамнезі [4].

Встановлено, що розвиток протеїнурії і ниркової патології взагалі зменшує шанси до виживання у хворих на обидва типи ЦД [2,12,13]. При тривалому діабетичному анамнезі хворі на інсулінозалежний тип помирають від уремії в 31% випадків і від інфаркту міокарда - в 25% випадків. У літературі є дані, що лише десята частина хворих на діабет з вираженою протеїнурією живуть понад 40 років після встановлення діагнозу ЦД [2]. Протеїнурія є несприятливою прогностичною ознакою і при II типі ЦД, значно підвищуючи ризик смер-

тності серед таких хворих. Майже половина з них помирає від серцево-судинних ускладнень і тільки 5% - від уремії [12].

Враховуючи несприятливе прогностичне значення діабетичної нефропатії, є дуже важливим встановити як фактори, що сприяють її виникненню, так і ті, що зупиняють і попереджують прогресування такої патології.

Деякі автори вважають, що рівень КФ, вищий від 150 мл/хв, з великою ймовірністю передуює розвитку нефропатії [8]. Проте найважливішою передумовою прогресування діабетичного ураження нирок є мікроальбумінурія [14].

Viberti G.C. та співавт. [14] дослідили 87 хворих на I тип ЦД, 63 з них мали 14-річний діабетичний анамнез. В залежності від рівня екскреції альбуміну з сечею хворі були поділені на 2 групи. При високому рівні останньої майже в усіх хворих в подальшому з'явилася протеїнурія (понад 0,5 г/добу). При низькому рівні екскреції альбумінів з сечею протеїнурія виникла тільки у 2 із 55 хворих. Отже, ризик маніфестації клінічних ознак нефропатії є в 24 рази вищим у хворих із значною альбумінурією. Захворювання мало летальний наслідок у третини хворих з високим рівнем екскреції альбумінів з сечею, в той час як тільки 9% хворих померли при низькому рівні останньої [14]. Подібний висновок отриманий в дослідженні Mogensen С.Е. та співавт. [12]: рівень мікроальбумінурії має прогностичне значення в плані прогресування ураження нирок при ЦД [15]. Крім того, згадані автори встановили тенденцію до підвищення КФ і АТ впродовж дослідження. При цьому рівень мікроальбумінурії при ЦД піддавався корекції внаслідок проведення антигіпертензивної терапії [16], що аргументує вплив АГ на перебіг діабетичної нефропатії.

Як стверджується окремими дослідниками, генетично зумовлена схильність до гіпертензії може визначати розвиток ДГС, а фактором реалізації обтяженої спадковості є недостатній метаболічний контроль у таких хворих [17,18].

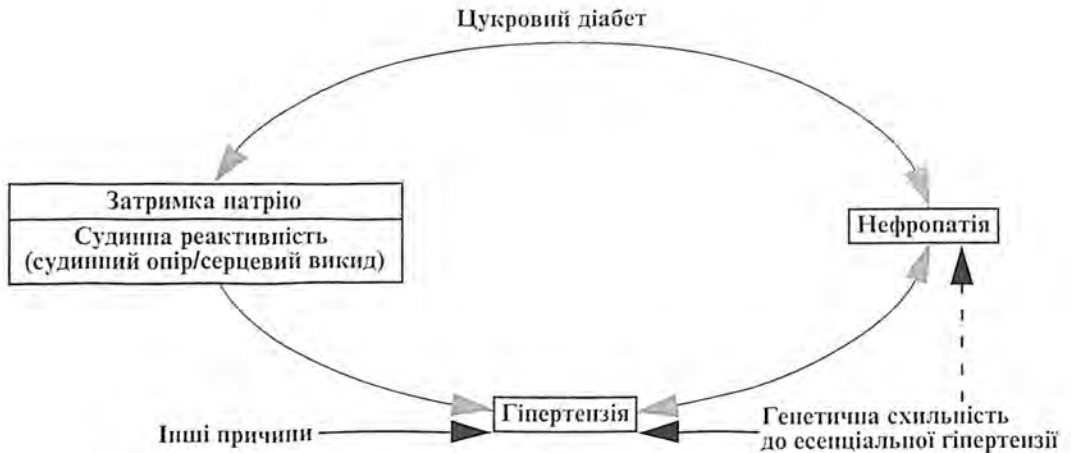
Для з'ясування механізмів ураження нирок і, можливо, серцево-судинної системи при ЦД вивчали катіонні транспортні системи клітинних мембран. Встановлено, що при інсулінзалежному ЦД рівень  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  протитранспорту в еритроцитах, який є спадковою ознакою схильності до АГ, значно вищий у осіб із протеїнурією. Ризик нефропатії підвищується при поєднанні недостатнього метаболічного контролю глікемії в анамнезі і високої активності  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  протитранспорту. Враховуючи наведені вище дані, детермінантами протеїнурії визнано активність  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  протитранспорту, тривалість ЦД, АГ і рівень глікозованого гемоглобіну [19].

Водночас встановлено, що рівень активності  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  протитранспорту є вищим у осіб з ЦД при наявній мікроальбумінурії, що тісно корелює з підвищенням вмісту тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності та аполіпопротеїну.

Поєднання гіпертензії з обома типами ЦД і ожирінням дало підстави деяким дослідникам припустити, що зв'язуючою ланкою між цими станами є інсулінорезистентність. Стійкість до метаболічних впливів інсуліну – визначальна риса неінсулінзалежного ЦД. Встановлено, що частота виникнення гіпертензії у таких хворих залежить від селективної інсулінорезистентності: автономна нервова система чи/і нирки не є інсулінорезистентними. Зростання впливу інсуліну на нирки сприяє переважанню об'ємом, а посилення дії інсуліну на адренергічну нервову систему підвищує симпатичний тонус. Обидві ці причини сприяють підвищенню АТ [20,21].

У осіб із нетривалим анамнезом ЦД без клінічної протеїнурії, але з підвищенням АТ, збільшення активності  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  протитранспорту прямо корелювало з інсулінорезистентністю. Водночас у них були підвищеними рівні екскреції альбуміну, загального обмінюваного натрію, збільшені нирки та гіпертрофований лівий шлуночок. Перераховані зміни не залежали від фактичного рівня АТ та тривалості АГ [19].

Отже, при АГ на тлі ЦД поряд із підвищенням активності  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  протитранспорту виявлено сукупність факторів ризику ниркової та серцево-судинної патології - підвищений рівень КФ, мікроальбумінурію, вищу фракційну проксимальну реабсорбцію  $\text{Na}^+$ , збільшений об'єм нирок, вищий індекс маси міокарда лівого шлуночка [19] (мал. 1).



Мал.1. Схематична діаграма деяких факторів, які беруть участь у патогенезі гіпертензії при ЦД (за Р. Weidmann et al. [23]).

Вважається, що  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  протитранспорт – це одна з ланок фізіологічного  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  транспорту – основної системи контролю внутрішньоклітинного рН, росту клітини, реабсорбції  $\text{Na}^+$  нирками і відтак - регуляції АТ. Підвищення активності  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  протитранспорту при ЦД сприяє гіпертрофії та гіперплазії клітин і підвищує реабсорбцію натрію в нирках, що викликає підвищення системного та ниркового перфузійного тиску для підтримання балансу  $\text{Na}^+$ . Підвищення перфузійного тиску передається на капіляри клубочків (оскільки ЦД притаманна загальна вазодилатація), що сприяє підвищенню внутрішньоклубочкового тиску. Наслідком останнього є ураження ендотеліоцитів і пропускної здатності клубочкової базальної мембрани [19].

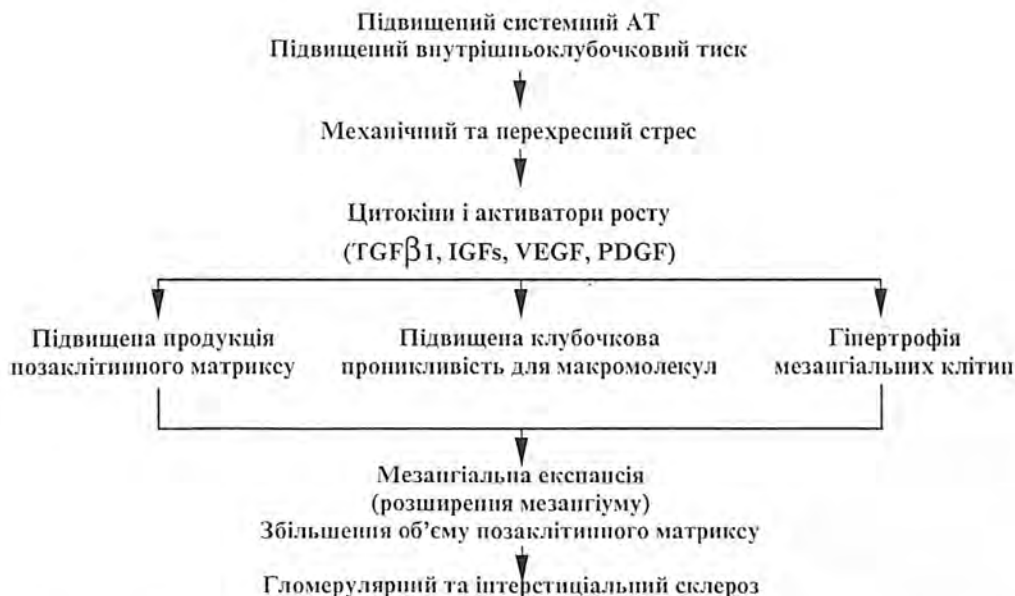
Отже, внутрішньоклубочкова гіпертензія при ЦД виникає вже на ранніх стадіях і є основною передумовою ДГС і протеїнурії [22].

Існує декілька гіпотез, яким чином порушення внутрішньоклубочкової гемодинаміки спричинює мезангіальну експансію, потовщення базальної мембрани клубочків і відтак їх склероз. Підвищений внутрішньоклубочковий тиск може обумовлювати ріст мезангіоцитів та гіперпродукцію матриксу й потовщення базальної мембрани шляхом збільшення опору стінок артеріол та капілярів. При цьому фізичному стресі можуть пошкоджуватись поверхні ендотелію та епітелію аж до руйнування нормального гломерулярного бар'єру. Останній процес аналогічний тим змінам, які відбуваються під час виникнення "завихрень" у артеріях більшого калібру при системній гіпертензії. При цьому водночас індукується експресія трансформуючого  $\beta$ -фактора росту (TGF $\beta$ ) та колагену IV типу, що сприяє прогресуванню склерозу [19].

Описані гемодинамічні порушення викликають інтенсифікацію впливу молекул, здатних порушувати проникливість судин. З метою імітації змін внутрішньоклубочкового тиску в діабетичному клубочку мезангіоцити хворих піддавали механічному розтягненню. При цьому в них виявлено значне зрос-

тання експресії мРНК та продукції специфічного протеїну – судинного ендотеліального фактора росту – потужного індуктора судинної проникливості. Протеїнурія, пов'язана з порушенням нормального клубочкового бар'єру, зумовлює відкладання протеїнів та глікопротеїдів плазми в мезангії. Знижений кліренс останніх при ЦД сприяє їх накопиченню, що є локальним стимулом наступного мезангіального матричного синтезу й акумуляції [19].

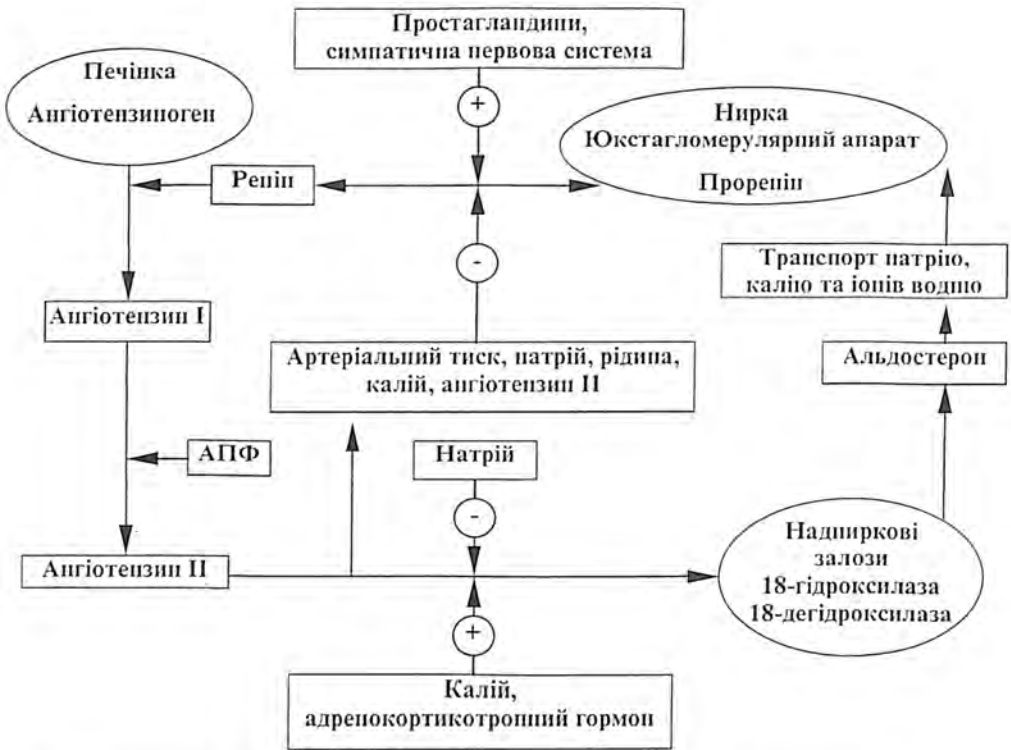
Отже, враховуючи вищесказане, стає можливим постулювати послідовний ряд молекулярних змін, які є проміжними ланками “переведення” підвищеного системного й внутрішньоклубочкового тиску в порушення судинного бар'єру і зміни позаклітинного матриксу – прямі причини ДГС (мал. 2).



Мал. 2. Можлива послідовність гемодинамічних змін, які спричинюють діабетичну гломерулопатію (за G.C.Viberti [19]):

TGFβ - трансформуючий β-фактор росту; IGFs - інсуліноподібний фактор росту; VEGF - судинний ендотеліальний фактор росту; PDGF - тромбоцитарний фактор росту.

ЦД як обмінне захворювання уражає багато тканин, органів і систем, в тому числі і ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) (мал. 3). На даний час доведено, що вироблення і секреція реніну клітинами юстагломерулярного апарату (ЮГА) у таких хворих часто є порушеними, чому сприяють розлади нейроендокринних та інших регулюючих механізмів. Зниження активності симпатичної нервової системи, порушення стимульованого β-рецепторами впливу на виділення реніну, дефіцит ниркового простагландину, затримка натрію і гіпертензія є ускладненнями ЦД, які зумовлюють зменшення секреції реніну. Важливими у цьому відношенні є підвищений рівень передсердного натрійуретичного фактора (ПНУФ), а також переродження клітин ЮГА внаслідок гіалінозу привідної та відвідної артеріол клубочків. Гіперглікемія впливає на секрецію реніну опосередковано - через порушення кислотно-лужної рівноваги, зміни об'єму циркулюючої крові, обміну натрію та калію [23].



Мал. 3. Можливі розлади різних регуляторних рівнів РААС під впливом ЦД (за P.Weidmann et al. [23]).

Не відзначено змін циркулюючого ангіотензиногену плазми при метаболічно стабільному і неконтрольованому ЦД, в той час як рівень ангіотензину I був дещо зниженим. Рівень ангіотензину II корелює з рівнем ангіотензину I при ЦД I типу; для аналогічного висновку щодо II типу існує недостатня кількість спостережень[23].

У багатьох дослідженнях вивчалися показники функціональної спроможності РААС при діабетичній нефропатії.

Щодо активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) при ЦД дані різних досліджень є суперечливими; повідомляється про підвищення, зниження і відсутність відхилень цього показника при обох типах ЦД. Водночас помічено, що активність АПФ зростає при погіршенні стану хворого, хоч певної закономірності зв'язку цього фактора з розвитком ускладнень не встановлено. Існує думка, що зниження активності та/або повна відсутність останньої може запобігти розвитку злоякісної АГ у таких хворих [23].

Як було відзначено дослідженнями останніх років, екскреція АПФ з сечею залишається без відхилень від нормальних меж при II типі ЦД без ураження нирок або при початкових стадіях нефропатії. При явних клінічних проявах останньої цей показник підвищений. АПФ сечі корелює з рівнем протеїнурії каналцевого генезу, а отже, підвищена екскреція згаданого ензиму відображає пошкодження ниркових каналців [23].

Активність прореніну плазми при ЦД часто є підвищеною. Відповідно до різних стадій діабетичного ураження нирок, цей показник поступово підвищується в міру переростання інтермітуючої мікроальбумінурії в початкову нефропатію, яка може бути охарактеризована як тривала мікроальбумінурія,

і в решті - в явну клінічну нефропатію. Максимум активності прореніну плазми позитивно корелює з екскрецією альбуміну і креатиніну з сечею.

Рівні активного реніну та ангіотензину II у фазі клінічно вираженої нефропатії були зниженими. На термінальних стадіях останньої на вміст активного реніну не впливало введення фуросеміду, в той час як рівень прореніну істотно змінювався при застосуванні даного сечогінного препарату. Останні дані свідчать про порушення механізму "зворотного" зв'язку в процесі контролю рівня реніну при ЦД. Виняткову схильність до підвищення активності реніну в плазмі відзначено при ЦД I типу з раннім ураженням нирок, високим рівнем клубочкової фільтрації за відсутності клінічно маніфестних ознак нефропатії, а також у підлітків незадовго до появи альбумінурії [23].

При ЦД може змінюватися чутливість нирок до впливу ангіотензину II. У щурів з експериментальним діабетом через декілька тижнів хвороби на тлі вираженої гіперглікемії відзначено зменшення чисельності рецепторів до ангіотензину II. Лікування інсуліном, знизивши рівень гіперглікемії до помірної, водночас нормалізувало кількість таких рецепторів. Чисельність останніх відновлюється або навіть збільшується в міру зростання тривалості діабетичного анамнезу, в той час як рівень ангіотензину II плазми є зниженим.

Здатність судин клубочків реагувати скороченням на впливи ангіотензину II оцінюється по-різному: одні автори вважають її нормальною, інші - редукованою. Водночас відзначається посилення впливу ангіотензину II на фракцію фільтрації.

Грунтуючись на цих експериментальних даних, можна вважати, що при ЦД порушується регуляторний вплив на ниркову гемодинаміку з боку ангіотензину II, що є важливим чинником підвищення клубочкового кровотоку, внутрішньоклубочкової гіпертензії та фільтрації, які виявляються вже на ранніх стадіях діабетичного ушкодження нирок [23].

Отже, у патогенезі ДГС беруть участь численні фактори, найважливішими з яких є недостатній метаболічний контроль, гіпертензія і гіперфільтрація. Між ними існує тісний зв'язок у вигляді "хибного" кола аж до такої міри, що кожен з перерахованих факторів є грізним передвісником прогресування ураження нирок при ЦД. Тому усунення або максимальне зменшення згаданих порушень повинно ставитись за мету лікування цього контингенту хворих.

Раніше для корекції АТ у хворих з діабетичним ураженням нирок застосовувалися β-блокатори, діуретики, вазодилататори. Проте численними дослідженнями було доведено, що β-блокатори зменшують чутливість до гіпоглікемії, а застосування їх в якості антигіпертензивного засобу в таких хворих спонукає до неправильного дозування інсуліну, що особливо притаманне особам старшого віку [24]. За таких умов і лікар, і хворий можуть зіткнутися з проблемою безсимптомної гіпоглікемії, що спричинює несприятливі наслідки такого лікування.

Хоч з допомогою діуретиків і можна досягти ефективного контролю за рівнем АТ, вони не можуть бути препаратами першого вибору у хворих на діабет через їх метаболічні та інші побічні впливи [23].

Деякі діуретики, наприклад, тіазидні і фуросемід, наділені здатністю індукувати гіпокаліємію, яка пригнічує вивільнення інсуліну. Водночас такі препарати посилюють у хворих на діабет нестерпність до глюкози, що також стає на заваді здійсненню чіткого метаболічного контролю при ЦД [11].

А саме чіткий контроль за рівнем цукру у крові є основою лікування цього захворювання в плані зменшення ризику його несприятливих наслідків [25]. За даними рандомізованого дослідження DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), в якому спостерігали 440 хворих на інсулінозалежний діабет впродовж 6,5 років, підтверджено значне зменшення випадків прогресу-

вання ретинопатії, мікроальбумінурії і нейропатії саме в групі, де досягався чіткий метаболічний контроль.

Отже, збалансоване харчування, зменшення маси тіла, виконання посильних фізичних вправ поряд із адекватним дозуванням інсуліну чи пероральних гіпоглікемічних препаратів (за індивідуальними потребами) є основою лікування хворих на ЦД і запобігання його ускладнень.

Із антигіпертензивних засобів препаратами вибору для такого контингенту хворих є інгібітори АПФ [26-28]. Щоб аргументувати останнє твердження, наведемо дані ряду наукових досліджень.

По-перше, доведено, що ці препарати не мають несприятливих “метаболічних” впливів і в однаковій мірі ефективно знижують АТ при обох типах ЦД. Нормальні або знижені рівні реніну та ангіотензину II плазми у хворих на діабет з синдромом АГ не применшують значного антигіпертензивного впливу цих препаратів. Теоретично це можна пояснити зворотнім взаємозв'язком між рівнем циркулюючого ангіотензину II і чутливістю судин до його вазопресорної дії. Більше того, інші можливі властивості цих препаратів, такі як зменшення судинної реактивності до дії норадреналіну, яка сприяє переважанню симпатичної активності, а також підвищення рівня циркулюючих кінінів чи простагландинів, можуть забезпечувати здатність інгібіторів АПФ знижувати АТ у хворих на ЦД [29].

Як було сказано вище, протеїнурія є визначальним фактором прогресуючого зниження функції нирок, а відтак і прогнозу в плані виживання таких хворих.

Вперше можливість антипротеїнуричного впливу інгібіторів АПФ було доведено Mogensen С.Е. У його дослідженні зниження АТ сповільнювало темп зменшення рівня КФ з 0,94 мл/хв за місяць (до лікування) до 0,29 мл/хв за місяць впродовж перших трьох років і до 0,10 мл/хв за місяць впродовж такого ж періоду надалі. Досягнутий за 6 років рівень КФ утримувався сталим 10 наступних років, при цьому альбумінурія в обстежуваних хворих зменшилася наполовину [16].

Наступними дослідженнями також підтверджена здатність цих антигіпертензивних засобів знижувати протеїнурію у хворих з початковими і клінічно вираженими стадіями діабетичної нефропатії як без ознак ниркової недостатності, так і при азотемії. У хворих на діабетичну нефропатію інгібітори АПФ знижують екскрецію білка з сечею не тільки при підвищеному, але й при нормальному АТ [30-32]. Подібний ефект був доведений для каптоприлу, застосування якого у хворих на інсулінзалежний ЦД з персистуючою протеїнурією і креатиніном плазми  $<221$  мкмоль/л наполовину знижувало ризик подвоєння рівня останнього показника впродовж 3-х років дослідження паралельно зі зменшенням екскреції білка з сечею. Описаний ефект застосування каптоприлу не залежав від змін АТ у таких хворих і був оцінений як здатність до сповільнення прогресування діабетичної нефропатії [33-35]. Подібний вплив каптоприлу відзначали й інші дослідники, застосовуючи цей препарат у хворих з мікроальбумінурією при відсутності АГ. Спостерігали зниження мікроальбумінурії і стабілізацію рівня КФ, на підставі чого дійшли висновку про зниження ризику розвитку явної нефропатії в таких хворих, оскільки мікроальбумінурія – це не просто маркер останньої, а патогенетична ланка її прогресування [36].

Набагато менше відомо про наслідки застосування інгібіторів АПФ при інсуліннезалежному ЦД. Повідомляється, що при застосуванні еналаприлу у 94 таких хворих на тлі нормальних рівнів АТ і креатиніну плазми впродовж 5 років усувалася тенденція прогресування альбумінурії. Систолічний АТ залишався сталим, а наростання рівня креатиніну плазми сповільнювалося в 13 разів у порівнянні з групою “плацебо” [37]. Отже, нефропротекторний анти-

протеїнуричний вплив еналаприлу не залежить від його антигіпертензивних властивостей. Автори рекомендують тривале застосування інгібіторів АПФ у хворих на обидва типи ЦД при наявній мікроальбумінурії навіть за умови відсутності АГ.

Виражений нефропротекторний вплив інгібіторів АПФ пояснюється їх здатністю впливати на гемодинаміку шляхом усунення внутрішньоклубочкової гіпертензії. Це забезпечується їх властивістю розширювати переважно відвідну артеріолу клубочка шляхом зниження рівня локального ангіотензину II [29]. Такий вплив інгібіторів АПФ забезпечує зниження внутрішньокapілярного тиску в клубочках, їх кровонаповнення і усуває чи запобігає розвитку гіперфільтрації, тим самим захищаючи нирки від прогресування гломерулосклерозу і протеїнурії. Ефект інгібіторів АПФ є доведеним численними клінічними дослідженнями саме при діабетичній нефропатії. Нефропротекторний вплив як наслідок усунення гіперфільтрації пояснюється багатьма механізмами, основними з яких є зниження макромолекулярного транспорту через мезангіум; пригнічення росту мезангіоцитів та позаклітинного матриксу; інактивуючий вплив кінінази II, який сприяє підвищенню рівня брадикініну в нирковому кровотоці;  $H^+$ -зберігаюча дія, яка може бути вазопротекторною на рівні ендотелію; стабілізація гломерулярного бар'єру; зменшення функціональних порушень; підвищення ультрафільтраційного коефіцієнта [22].

У низці досліджень проводили порівняння наслідків застосування інгібіторів АПФ та інших антигіпертензивних засобів, зокрема,  $\beta$ -адреноблокаторів і антагоністів кальцію.

Відзначалося, що при ЦД I типу лікування каптоприлом істотно зменшувало мікропротеїнурію, в той час як при застосуванні ніфедипіну цей показник значно підвищувався. Причина цього точно невідома: можливо, розширення привідних артеріол під впливом ніфедипіну переважає над розширенням відвідних, внаслідок чого внутрішньоклубочковий тиск підвищується. Подібні, хоч і статистично не суттєві, дані отримали при порівнянні наслідків лікування хворих на ЦД II типу верапамілом впродовж 30 тижнів. Верапаміл спричинював підвищення екскреції альбумінів [29].

Інші автори довели, що дилтіазем і ніфедипін є так само ефективні, як і інгібітори АПФ лізиноприл і периндоприл у відношенні зниження клінічної протеїнурії і мікроальбумінурії при ЦД з АГ. У декількох дослідженнях порівнювали дію лізиноприлу і верапамілу чи дилтіазему у хворих на діабетичну нефропатію. Зменшення протеїнурії і сповільнення зниження рівня КФ також було порівняно в усіх хворих [38,39]. Висловлюється думка, що поєднання малих доз інгібітора АПФ та негідропіридинових антагоністів кальцію позитивно впливає на зниження протеїнурії і попереджує зниження КФ [38].

Порівняння впливу інгібіторів АПФ з метопрололом показало, що впродовж 2,2 року у хворих з явною діабетичною нефропатією зниження рівня КФ було сповільнене не лише у групі лікованих інгібіторами АПФ. Протягом наступного 4-річного періоду відзначено, що ці препарати в порівнянні з плацебо віддаляють розвиток явної нефропатії (альбумінурія  $>300$  мг/добу) у хворих на ЦД I типу без синдрому АГ при наявності ознак початкової нефропатії (альбумінурія 30-300 мг/добу) [40].

В останні роки з'явилися можливості для фармакологічної блокади РААС на інших рівнях шляхом застосування нового класу препаратів - антагоністів рецепторів ангіотензину II. У ході дослідження антигіпертензивного впливу лозартану було доведено його сприятливу дію на ниркову гемодинаміку [41,42]. Подібно до інгібіторів АПФ, блокада рецепторів ангіотензину II лозартаном сповільнює розвиток протеїнурії і сегментарного гломерулосклерозу у щурів із зменшенням функціонально активної маси нирок [43]. У даний час активно проводяться дослідження, які встановлюють доцільність застосування цього

препарату з метою сповільнення прогресування і запобігання ураження нирок при ЦД.

Враховуючи виражений нефропротекторний вплив інгібіторів АПФ, необхідно наголосити, що дуже важливим є якомога раніше їх застосування при ЦД навіть при відсутності синдрому АГ і явної нефропатії. Метаболічний контроль і корекція АТ у таких хворих є життєво важливими в плані попередження серцево-судинних і ниркових ускладнень.

Оптимальним вважається рівень середнього АТ, рівний 92 мм рт. ст., тобто АТ у хворих з мікроальбумінурією слід підтримувати не вище 125/75 мм рт. ст. Саме такі рівні систолічного, діастолічного і середнього АТ є оптимальними з метою запобігання прогресування екскреції альбумінів з сечею, про що повідомлялося на Міжнародному симпозіумі "ACE Inhibition and Renoprotection", який відбувся в Сідней (Австралія) у травні 1997 р. Обговорювалися дані великомасштабних рандомізованих досліджень REIN Study, DIAB-HYCAR Study, якими підтверджено значення показника рівня екскреції альбумінів з сечею як грізного передвісника прогресування не тільки ниркових, але й серцево-судинних ускладнень у хворих на обидва типи ЦД [44]. Було визначено чіткі критерії для включення інгібіторів АПФ до схем лікування цього захворювання вже на ранніх його стадіях, як ефективних чинників запобігання ускладнень – діабетичної нефропатії, артеріальної гіпертензії [44].

За рекомендаціями Ендокринологічного наукового центру Російської АМН, лікування інгібіторами АПФ показано всім хворим з діабетичним ураженням нирок незалежно від ступеня тяжкості. При цьому не слід уникати призначати їх хворим з нормальним рівнем АТ, оскільки останній не знижується в процесі лікування. При початкових стадіях діабетичної нефропатії (у випадку виявлення мікроальбумінурії) лікування інгібіторами АПФ можна проводити курсами по 1-2 міс з перервами на 5-6 міс. Хворі з тяжким діабетичним ураженням нирок повинні застосовувати ці препарати постійно [45].

Наказом МОЗ України №247 цукровий діабет та протеїнурія включені в перелік рекомендованих до застосування інгібіторів АПФ при синдромі АГ. Окрім того, при ЦД рекомендуються антагоністи кальцію.

Отже, профілактика розвитку й прогресування діабетичної нефропатії, яка є одним із актуальних завдань не тільки ендокринологів, але й нефрологів і кардіологів, повинна базуватися на якомога ранішому виявленні мікроальбумінурії, підтримуванні оптимальних рівнів компенсації ЦД і АТ, а також на своєчасному застосуванні терапії інгібіторами АПФ. Вказані вимоги є факторами попередження або суттєвого сповільнення розвитку нефропатії при ЦД.

## Література

1. The Working Group on Hypertension in Diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final Report // Arch. Intern. Med. 1987, **147**, 830-842.
2. Deckert T., Poulsen J.E., Larsen M. Prognosis of diabetes with onset before the age of thirty-one: I. Survival causes death and complications // Diabetes. 1972, **14**, 363-368.
3. Grenfell A., Watkins P.J. Clinical diabetic nephropathy: Natural history and complications // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, **15**, 783-789.
4. Tung P., Levin S.R. Nephropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus // Am. J. Med. 1988, **85**, Suppl. 5A, 131-134.
5. Kimmelstiel P., Wilson C. Intercapillary lesions in glomeruli of kidney // Am. J. Pathol. 1936, **12**, 83-91.
6. Murakami R. Beitrag zur Kenntnis der Veränderung des Nierenkörperchens beim Diabetes Mellitus // Trans. Soc. Pathol. Jpn. 1936, **26**, 657-661.
7. Mogensen C.E., Christensen C.K., Christiansen J.S. et al. Early hyperfiltration and late renal damage in insulin dependent diabetes // Pediatr. Adolesc. Endocrinol. 1988, **17**, 197-200.

8. Mogensen C.E., Schmitz O. The diabetic kidney: From hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure // *Med. Clin. North. Am.* 1988, **72**, 1465-1468.
9. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: The Steno-hypothesis // *Diabetes.* 1989, **32**, 219-221.
10. Henderson L.L., Sprague G., Wagener H.P. Intercapillary glomerulosclerosis // *Am. J. Med.* 1947, **3**, 131-135.
11. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine / E. Braunwald (ed.). Philadelphia, London, Toronto e.a. : W.B. Saunders Co, 1997. 1996 p.
12. Mogensen C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes // *N. Engl. J. Med.* 1984, **310**, 356-359.
13. Nelson R.G., Pettitt D.J., Carraher M.J. et al. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM // *Diabetes.* 1988, **37**, 1499-1502.
14. Viberti G.C., Jarrett R.J., Mahmud U. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet.* 1982, **1**, 1430-1432.
15. Olson J.L. Diabetes Mellitus. In: Pathology of the Kidney / R.H. Heptinstall (ed.). Boston, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1992, **III**, 1715-1765.
16. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // *Diabetes.* 1983, **64**, Suppl. 2, 64-67.
17. Krolewski A.S., Canessa L.M., Warram J.H. et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1988, **318**, 140-144.
18. Mangili R., Bending J.J., Scott G. et al. Increased sodium-litium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy: A clinical syndrome // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1951, **64**, 353-357.
19. Viberti G.C. Role of systemic hypertension in the development and progression of renal disease in diabetes // In: ACE Inhibition and Renoprotection / M.E. Cooper, G. Remuzzi (eds.). Sydney: Euromed Communications Ltd, 1997, 19-30.
20. Ferrannini E., De Fronzo R.A. The association of hypertension, diabetes and obesity: A review // *J. Nephrol.* 1989, **1**, 3-9.
21. Reaven G.M., Hoffman B.B. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism // *Am. J. Med.* 1989, **87**, 2S-8S.
22. Barnes D., Pinto J.R., Viberti G.C. The patient with diabetes mellitus // In: Textbook of Clinical Nephrology / A.M. Davidson, J.P. Grundfeldt et al. (eds.). Oxford: University Press, 1997, 1126-1157.
23. Weidmann P., Ferrari P., Shaw S.G. Renin in Diabetes Mellitus // In: The Renin-Angiotensin System / J.I.S. Robertson and M.G. Nicholls (eds.). London, New-York: Gower Medical Publishing, 1993, **2**, 75.1-75.26.
24. Regan T.J. Cardiac disease in the older diabetic. Management considerations // *Geriatrics.* 1989, **44**, 91-95.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993, **329**, 977-984.
26. Houston M.C. Treatment of hypertension in diabetes mellitus // *Am. Heart J.* 1989, **118**, 819-821.
27. Williams G.H. Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1988, **319**, 1517-1519.
28. Zatz R., Dunn B.R., Meyer T.W. et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria // *Br. Med. J.* 1987, **294**, 1448-1452.
29. Kalil R.S.N., Katz S.A., Keane W.F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in diabetes mellitus // In: The Renin-Angiotensin System / J.I.S. Robertson and M. G. Nicholls (eds.). London, New-York: Gower Medical Publishing, 1993, **2**, 92.1-92.20.
30. Bohlen L., de Courten M., Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients // *Am. J. Hypertens.* 1994, **7**, 84S-92S.
31. Parving H.H., Hommel E., Damkjaer Nielsen M. et al. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy // *Br. Med. J.* 1989, **299**, 533-536.
32. Parving H.H., Rosing P. The use of antihypertensive agents in prevention and treatment of diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1994, **3**, 292-300.

33. Kasiske B.L., Kalil R.S.N., Ma J.Z. et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a metaregression analysis // *Ann. Intern. Med.* 1993, **118**, 129-138.
34. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 1993, **329**, 1456-1462.
35. Weidmann P., Bochlem L.M., de Courten M. et al. Antihypertensive therapy in diabetic patients // *J. Hum. Hypertens.* 1992, **6**, Suppl. 2, 523-536.
36. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria // *Diabetologia.* 1996, **39**, 587-593.
37. Ravid M., Savin H., Jutrin I. et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II patients // *Ann. Intern. Med.* 1993, **118**, 577-581.
38. Bakris G., Barnhill B., Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection // *Kidney Int.* 1992, **41**, 912-919.
39. Slataper R., Vicknair N., Sadler R. et al. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease // *Arch. Intern. Med.* 1993, **153**, 973-980.
40. Mitran A. ACE Inhibitors and the Kidney // *ACE inhibition.* 1993, **2**, 18-21.
41. Bovee K.G., Wong P.C., Timmermans P.B.M. et al. Effects of the nonpeptide angiotensin II receptor antagonist DuP753 on blood pressure and renal functions in spontaneously hypertensive PH dogs // *Am. J. Hypertens.* 1991, **4**, 327S-333S.
42. Wong P.C., Hart S.D., Duncia J.V. et al. Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: Studies with DuP753 and EXP3174 in dogs // *Eur. J. Pharmacol.* 1991, **202**, 323-330.
43. Lafayette R.A., Mayer G., Park S.K. et al. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // *J. Clin. Invest.* 1992, **90**, 766-771.
44. ACE Inhibition and Renoprotection / M.E. Cooper, G. Remuzzi (eds.). Sydney: Euromed Communications Ltd, 1997. 81 p.
45. Дедов И., Шестакова М. Диабетическая нефропатия (патогенез, лечение, профилактика) // *Врач.* 1996, № 5, 16-19.

### **Нефрогенная артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом (обзор)**

Т.В. Бойчук

*Ивано-Франковская государственная медицинская академия, 76030 Ивано-Франковск, Украина*

В обзоре представлены современные взгляды на механизмы патогенеза, клинические особенности и принципы лечения нефрогенной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Приведены данные эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований. Особое внимание уделено нефропротекторному влиянию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, нефропатия, микроальбуминурия, гломерулосклероз.

### **Secondary renal hypertension in patients with diabetes mellitus (a review)**

T. V. Boychuk

*Ivano-Frankivsk State Medical Academy, 76030 Ivano-Frankivsk, Ukraine*

The current aspects of pathophysiology, clinical manifestations and treatment of secondary renal hypertension in diabetes mellitus are discussed in this review. The results of epidemiologic, experimental and clinical investigations are presented. Particular attention is paid to the renoprotective action of angiotensin converting enzyme inhibitors.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, renin-angiotensin-aldosterone system, nephropathy, microalbuminuria, glomerulosclerosis.

## СУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ СТРУМОГЕННОГО ЕФЕКТУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ТІРАТРИКОЛУ (ТІАКА)

*В.В. Корпачев, А.В. Ковальчук*

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

В огляді літератури розглядається ефективність застосування тироксину в якості супресивної терапії у хворих диференційованим раком щитовидної залози, дифузним чи вузловим зобом. Наводяться побічні дії, що спостерігаються при вказаній терапії. Розглядається ефективність терапії тіратриколом (тріаком) з метою супресії ТТГ. Визначаються певні переваги прийому тіратриколу в лікуванні дифузного зоба, синдрому резистентності до тиреоїдних гормонів та можливості комбінованої терапії з тироксином.

**Ключові слова:** ТТГ, супресивна терапія, тироксин, тіратрикол, тріак, 3,5,3'-трийодтирооцтова кислота.

Тиреотропний гормон (ТТГ) або тиреотропін є глікопротеїдом, який синтезується базофільними клітинами передньої долі гіпофіза. ТТГ впливає на розвиток тиреоїдних фолікулярних клітин, сприяє утворенню фолікулів у щитовидній залозі. Так, Lissitzky S. і співавт. показали, що *in vitro* тиреоїдні клітини, дисперговані за допомогою протеолітичних ферментів, при додаванні в культуру ТТГ знову збираються у фолікули. Цей ефект проявляється лише через декілька годин після додавання ТТГ і йому запобігають інгібітори синтезу РНК і білка. Ймовірно, що ТТГ сприяє синтезу певних компонентів клітинної мембрани, необхідних для розпізнання клітинами один одного [1].

Для нормального функціонування зрілої фолікулярної клітини необхідна постійна стимуляція з боку ТТГ. Внаслідок взаємодії ТТГ з рецептором на плазматичній мембрані клітини виникає комплекс координуваних процесів: змінюється проникність мембран, підвищується надходження в клітину субстратів, утворюється цАМФ, прискорюється кругообіг поліфосфатидилінозитола, підвищується концентрація іонів  $Ca^{2+}$  в цитозолі й фосфорилування білків-субстратів протеїнкіназ. Високоспеціалізовані клітини щитовидної залози реагують на ТТГ посиленням протеолізу запасів тиреоглобуліну, підвищенням швидкості секреції тироксину ( $T_4$ ), трийодотироніну ( $T_3$ ) і збільшенням захвату і утворення йодиду. При тривалому впливі ТТГ виникає гіпертрофія клітин і кінець кінцем їх поділ [2].

Відома основна роль тиреоїдних гормонів у зворотній регуляції секреції ТТГ. Ця ланка регуляції дуже чутлива до зміни рівня тиреоїдних гормонів у крові. Трийодотиронін є головним регулятором секреції на гіпофізарному рівні, де пригнічує швидкість транскрипції генів обох субодиниць молекули ТТГ [3]. Саме цей принцип взятий за основу супресивної (подавляючої) терапії струмогенного (зобогенного) ефекту ТТГ.

### Подавляюча терапія тиреоїдними гормонами

Супресивна терапія полягає у застосуванні надлишкової дози левотироксину, що дозволяє знизити рівень ТТГ нижче межі норми. На тлі пригнічення секреції тиреотропного гормону зменшується ріст і функціональна активність

анормальної тканини щитовидної залози, оскільки ТТГ є одним з найважливіших стимуляторів проліферації тиреоцитів.

При визначенні рівня ТТГ у хворих з папілярною карциномою щитовидної залози зафіксовано підвищення концентрації тиреотропного гормону до  $3,93 \pm 0,77$  мОд/л і чітка тенденція до зниження  $T_4$  і  $T_3$ . Також рівень ТТГ виявився підвищеним при недиференційованому раку, супроводжуючись дисбалансом тиреоїдних гормонів. На противагу цьому при фолікулярній формі раку не знайдено суттєвих відхилень у функціональному стані гіпофізарно-тиреоїдної системи, рівень ТТГ був істотно нижчий порівняно з папілярним раком та фолікулярною аденомою і становив  $1,38 \pm 0,45$  мОд/л. На підставі наведених результатів автори [4] дійшли висновку, що найбільшу небезпеку щодо канцерогенного впливу має такий рівень ТТГ, який є максимально близьким до його середнього значення при папілярній карциномі. Також можна припустити, що надмірна стимуляція гіпофіза здатна якоюсь мірою сприяти трансформації диференційованого раку в недиференційований.

Тобто, важливою особливістю раку щитовидної залози (особливо диференційованих форм) є його гормонозалежність, що створює основу для проведення гормонотерапії. Тому одним із компонентів лікування раку щитовидної залози є повноцінна гормональна реабілітація хворих у післяопераційному періоді як з метою замісної терапії при екстирпації щитовидної залози, так і блокади тиреотропної функції гіпофіза при резекційних типах оперативного втручання [5].

Крім того, порівняльний аналіз імунопатологічних реакцій у хворих раком щитовидної залози після хірургічного втручання на тлі лікування тиреоїдними гормонами і без нього показав, що в групі осіб, що не отримували гормональну терапію, виявляється депресія клітинної ланки імунітету, яка відіграє провідну роль у протипухлинному захисті. У цих хворих в 74,4 % випадків виникали рецидиви або метастази злоякісної пухлини. А при регулярному прийомі адекватних доз тиреоїдних гормонів ці ускладнення виявлені тільки у 22,6 % хворих [6].

Супресивну терапію тиреоїдними гормонами слід призначати всім хворим диференційованим раком щитовидної залози після операції. Її метою у цих хворих є зниження концентрації ТТГ в крові до рівня меншого 0,1 мОд/л [7]. Для цього використовують більш високі дози тироксину, аніж для замісної терапії, як правило, від 2,2 до 2,5 мкг/кг/добу. Найбільш високий ризик рецидивів диференційованого раку щитовидної залози відмічається в перші 5 років після операції. Якщо хворий відноситься до групи з потенційно низьким післяопераційним ризиком рецидиву пухлини (вік до 50-ти років у жінок і менше 40 років у чоловіків, розмір первинної пухлини < 4 см в діаметрі, відсутність екстракапсулярного росту), то через 5 років супресивної терапії при відсутності рецидиву пухлини дозу тироксину можна дещо зменшити. Рівень ТТГ в крові при цьому повинен знаходитись в межах 0,1-0,3 мОд/л. Лікування носить постійний характер. У хворих з більш агресивними морфологічними типами раку (фолікулярна карцинома, пухлина з клітин Гюртля), а також з наявністю метастазів доза тироксину не повинна зменшуватися і рівень ТТГ повинен коливатися в межах 0,01-0,1 мОд/л (при використанні діагностичних тестів третього покоління) [8].

Успішне застосування гормонотерапії як складової частини комплексного лікування раку щитовидної залози дає можливість уповільнити прогресування пухлинного процесу на тривалий час, що підтверджується багатьма авторами [9]. Аналізуючи досвід лікування 682 хворих, що постійно приймали супресивні дози гормону щитовидної залози після операції, встановлено, що вказана терапія дає змогу зменшити частоту випадків рецидиву метастазів в лімфатичні вузли більше, ніж на 50 %, а летальність - з 12 до 3 %. При цьому

самий тривалий період ремісії, що спостерігався у групі хворих з метастазами в легені, складав 27 років.

Ретроспективними дослідженнями встановлено, що частота рецидиву раку щитовидної залози протягом 10-ти років у хворих, які отримували супресивну терапію тироксином, становила 17 % порівняно з 34 % у пацієнтів без лікування [8].

При ретроспективних дослідженнях у 48 пацієнтів з раком щитовидної залози та субтотальною (44 пацієнти) і частковою (4 пацієнти) тиреоїдектомією, що згодом супроводжувалась радіоїодтерапією, зафіксовано один випадок рецидиву захворювання через 8 міс після операції. При цьому середня тривалість супресивної терапії складала 58,4 міс [10].

Проведення супресивної терапії при певній патології щитовидної залози вимагає визначення рівня ТТГ чутливими імунометричними (імунохемілюмінометричними) методами. Це дозволяє контролювати ефективність лікування пацієнтів з тривалим строком супресивної терапії після тиреоїдектомії з приводу диференційованого раку щитовидної залози без потреби визначення рівня пригнічення ТТГ за допомогою стимуляції тироліберином [11]. Таким чином, зважаючи на дані літератури з лікування раку щитовидної залози, безперечним є застосування постійної ТТГ-подавляючої замісної гормонотерапії.

Дифузний нетоксичний зоб є найбільш поширеною патологією щитовидної залози, особливо в ендемічних районах. Точний механізм розвитку дифузного нетоксичного зоба невідомий. Проте вважається, що обумовлене ТТГ збільшення щитовидної залози компенсує зниження продукції тиреоїдних гормонів, яке спричинене струмогенними факторами навколишнього середовища, дефіцитом чи надлишком йоду, уродженими дефектами біосинтезу. Цей механізм підтверджується регресією зоба при стримуванні секреції ТТГ тироксином [12]. Саме тому найпоширенішим з відомих засобів консервативного лікування дифузної та вузлової форм нетоксичного зоба є призначення тиреоїдних гормонів у дозах, що пригнічують тиреотропну функцію гіпофіза. Ефективність цього методу становить 10-60% і залежить від патогенетичних особливостей нетоксичного зоба [13, 14].

Gartner R. вважає, що ТТГ головним чином регулює функцію щитовидної залози і у випадках спорадичного зоба стимулює гіпертрофію фолікулярних клітин й посилює кровообіг в межах щитовидної залози. А безпосередньо інтратиреоїдальний дефіцит йоду і посилення дії місцевих факторів росту можуть бути головними чинниками виникнення і прогресування гіперплазії та подальшого розвитку ендемічного зоба. Основою консервативної терапії ендемічного і спорадичного зоба є подавляюча терапія ТТГ тироксином. При цьому об'єм залози зменшується на 30-40 % від максимального протягом перших місяців лікування. Припинення терапії сприяє відновленню об'єму зоба, що пов'язано із зміною розмірів клітин, фолікулів і судин. Обговорюється питання більшої доцільності в лікуванні ендемічного зоба тироксином, йодом чи паралельним використанням йоду і супресивної дози тироксину. Наслідком залучення йоду до лікування є тривалий вплив на регресію зоба, який залишається і після припинення терапії [15].

Клінічні рандомізовані дослідження підтверджують ефективність стримуючої терапії тироксином близько двох третин випадків спорадичного нетоксичного зоба. Ефективність частково корелювала з пригніченням секреції ТТГ гіпофізом. Регресія об'єму зоба була очевидна через 3 міс лікування [16].

У випадках аутоімунного тиреоїдиту, частота якого значно зросла після Чорнобильської аварії як наслідок впливу малих доз радіації, тиреоїдні гормони також становлять основу консервативної терапії [17]. Вони пригнічують стимулюючий ефект ТТГ, який сприяє збільшенню аутоімунізації та відіграє провідну роль у розвитку злоякісних пухлин щитовидної залози [18].

Суперечні погляди існують в літературі відносно ефективності і доцільності супресивної терапії у випадках вузлового зоба. Здебільшого це пов'язано з негомогенністю досліджуваних вузлів, наявністю або відсутністю у хворих йоддефіцитного стану. Зокрема, при порівняльному аналізі ефективності супресивних і замісних доз L-тироксину у пацієнтів з одиничним вузлом чи багатовузловим зобом протягом 3-х років лікування не виявлено ніякої відмінності між способами терапії. За даними авторів [19], вказані методи лікування не зменшили кількість вузлів та їх об'єм. В той же час супресивна терапія L-тироксинам спричиняла виникнення побічних реакцій і потребувала обережності в її проведенні.

Разом з тим, інші автори дотримуються протилежної думки. Проведення подвійного сліпого, плацебо-контрольованого клінічного випробування супресивного ефекту левотироксину у 45-ти еутиреоїдних пацієнтів з одиничним колоїдним вузлом щитовидної залози дало змогу встановити здатність вказаної терапії зменшувати об'єм колоїдних вузлів на 50 % і більше у 17 % хворих і попереджувати їх збільшення у 10 % (20).

Mainini E. і співавт. [21] досліджували ефективність супресивної терапії тироксинам протягом  $21,3 \pm 5,3$  міс у 45-ти еутиреоїдних пацієнтів з вузловим зобом порівняно з контрольною групою подібних хворих без медикаментозного втручання. Виявилось, що після закінчення лікування суттєве зменшення вузла на (50 %) спостерігалось у 17,8 % пацієнтів з подавляючою терапією. На противагу цьому в контрольній групі зменшення об'єму вузлів не було, проте з'явилися нові утворення. На тлі застосування пригнічуючої ТТГ терапії подібні результати отримали у 34,3 % із 35-ти пацієнтів [22]. Близькі дані наведені в інших працях [23], де автори схиляються до висновку, що в неендемічних районах пригнічення ТТГ здебільшого стимулює репозицію об'єму тканини щитовидної залози навкруг вузла, яка чутлива до тиреотропного гормону, і меншою мірою - сам вузол.

Дослідження віддалених наслідків тривалої (5-річної) супресивної терапії холодних вузлів щитовидної залози у 83-х пацієнтів довело, що при однаковому початковому об'ємі вузлів в групі супресивної терапії і контрольній спостерігалась значна різниця між ними через 5 років. У групі контролю об'єм вузла збільшився з  $1,4 \pm 0,77$  мл до  $2,12 \pm 1,46$  мл, а у групі з подавляючою терапією тироксинам - зменшився з  $1,53 \pm 0,61$  мл до  $1,45 \pm 1,17$  мл. За даними ультразвукового обстеження в групі контролю збільшилось утворення нових вузлів на 28,5%, а в групі супресивної терапії L-тироксинам - на 7,5 %. Зменшення вузлів було частішим у пацієнтів з повним пригніченням ТТГ. Таким чином, автори [24] встановили, що тривалий період стримування ТТГ спричинює зменшення об'єму вузлів щитовидної залози і ефективно запобігає збільшенню об'єму всієї щитовидної залози, а також виникненню нових утворень. Але внаслідок побічних ефектів такої терапії її варто застосовувати лише у молодих пацієнтів.

Суперечливі результати отримані авторами [25] при оцінці ефективності гормональної супресивної терапії у 426-ти пацієнтів з холодними вузлами щитовидної залози, що мали початкові розміри від 0,1 до 10 мл. Об'єм вузла збільшився у 32,6 % хворих, вірогідно зменшився ( $> 50\%$ ) - у 35,8 %. У 2,8 % пацієнтів вузол зник. Проте не була знайдена будь-яка кореляція між зміною величини вузлів щитовидної залози і рівнем ТТГ при лікуванні. Подібно цьому, не були знайдені ніякі зв'язки між зменшенням об'єму вузла й іншими клінічними критеріями.

Проведений аналіз більшості публікацій 1986 - 1996 років з приводу ефективності супресивної терапії, яка підтверджувалась тестом стимуляції тироліберином чи визначенням рівня ТТГ чутливими методами діагностики III покоління, встановив, що зменшення об'єму на 50 % чи більше спостеріга-

лось тільки в 10-20 % вузлів щитовидної залози. А у переважній більшості вузлів супресивна терапія не здатна запобігти їх подальшому росту чи виникненню нових. Таку ж недостатню ефективність має і післяопераційна супресивна терапія, за винятком пацієнтів з променевим лікуванням в анамнезі. Потенційний негативний віддалений вплив супресивної терапії включає остеопороз і кардіальні ускладнення [26].

Отже, не дивлячись на значну кількість літератури з застосування супресивної терапії вузлового зоба, питання залишається дискусійним.

При супресивній терапії багатовузлового нетоксичного зоба завдання ускладнюється тим, що при таких захворюваннях вузли мають різну анатомічну картину з ділянками геморагій, фіброзу чи кістозного переродження, і різну функціональну активність.

При призначенні левотироксину в дозі 2,2 мкг/кг/добу протягом 6-ти місяців 104-м пацієнтам з багатовузловим зобом виявилось, що об'єм всіх вузлів зменшився на 50 % і більше у 20 із 75 (27 %) пацієнтів з пригніченим рівнем ТТГ (нижче 0,1 мОд/л) і у 3 із 29 (10 %) тих, у кого визначалась концентрація тиреотропного гормону вище 0,1 мОд/л. А збільшення об'єму зоба було вірогідно вищим в групі хворих з концентрацією ТТГ вищою зазначеного рівня. Автори публікації вважають, що супресивна терапія є корисною в лікуванні нетоксичного доброякісного багатовузлового зоба [27].

Отримані дані проспективних досліджень [28] супресивної терапії левотироксином у пацієнтів з самотнім вузлом (n=54) і багатовузловим зобом (n=47) в ендемічній місцевості у порівнянні з контрольною групою засвідчили її часткову ефективність. Через 12 міс лікування спостерігалось зменшення на 50 % і більше самотнього вузла у 37,1 % хворих, більше 20 % і менше 49 % - у 20,3 % пацієнтів, залишилось без змін - у 42,5 % осіб. У третій частині осіб з багатовузловим зобом зафіксовано регрес об'єму залози на 50 %, проте 46,8 % хворих залишились нечутливими до терапії. На противагу цьому в контрольній групі тільки у одного пацієнта (5 % від загальної кількості, n=20) з самотнім вузлом спостерігалось його скорочення на 50 %, а інші 5 зменшилися частково (< 49 % > 20 %). Ні один із хворих контрольної групи з багатовузловим зобом не мав суттєвого скорочення об'єму вузла. Тобто, супресивна терапія може бути ефективною в пригніченні росту чи скороченні об'єму вузлів.

Герасимов Г.А. рекомендує призначати супресивну терапію хворим багатовузловим нетоксичним зобом, якщо базальний рівень ТТГ в крові перевищує 1,0 мОд/л. На тлі прийому тироксину рівень ТТГ в крові повинен знаходитися в межах 0,5-1,0 мОд/л [8].

Неоднозначні дані літератури стосовно необхідності призначення супресивної терапії для профілактики рецидиву вузлового зоба після оперативного втручання. Наявність йодного дефіциту може бути додатковим чинником, що посилює ризик розвитку післяопераційного рецидиву вузлового зоба, субклінічного чи явного гіпотиреозу. Тому супресивна терапія є ефективною в попередженні рецидивів вузлового зоба, принаймні в йоддефіцитних областях [29]. Герасимов Г.А. [8] пропонує профілактичний прийом тироксину всім хворим з двосторонньою резекцією долей щитовидної залози. Після односторонньої резекції застосування левотироксину необхідно хворим, у яких рівень ТТГ перевищує верхню границю норми - 5 мОд/л. При тенденції до росту концентрації ТТГ і об'єму кукси щитовидної залози доцільно призначення тироксину в супресивних дозах.

Mandel S.J. та співавт. [30], ґрунтуючись на аналізі публікацій періоду 1992-1996 років, присвячених терапії левотироксином, рекомендують його застосування в супресивних дозах у більшості пацієнтів з доброякісними гормонально-неактивними вузлами, нетоксичним багатовузловим зобом і після тиреоїдектомії з приводу вузлового зоба чи раку щитовидної залози.

Закономірним є виникнення медикаментозного гіпертиреозу при застосуванні супресивної дози тироксину, що значно утруднює її призначення в осіб старшого віку, а також у пацієнтів з ознаками серцевої недостатності, інфаркту міокарда чи недостатності функції надниркових залоз.

Слід врахувати взаємодію тироксину з іншими фармакологічними препаратами, що нерідко відбувається в клінічній практиці. Тироксин посилює дію антикоагулянтів, що змушує зменшувати їх дозу при вираженій гіпотромбінемії чи у випадках виникнення загрози кровотечі. А призначення холестеринамину сприяє конкурентному зменшенню всмоктування тироксину в шлунково-кишковому тракті. Особливою обережності вимагає застосування тироксину у пацієнтів, що приймають терапію серцевими глікозидами, так як їх токсичність, зокрема дигіталісу, значно зростає при їх одночасному вживанні. Це в багатьох випадках змушує зменшувати дозу серцевих глікозидів. До того ж, тироксин збільшує чутливість рецепторів до катехоламінів й посилює ефекти, що викликаються симпатомиметиками. Будучи антагоністом інсуліну, тироксин сприяє підвищенню рівня глюкози крові, що призводить до збільшення дози цукрознижуючих препаратів у хворих на цукровий діабет [31, 32].

При проведенні супресивної терапії важливим є кардіальний вплив тривалого подавляючого лікування L-тироксином. Дане питання досліджувалось у пацієнтів з довгочасним строком супресивної терапії ТТГ левотироксином в дозі 2 мкг/кг/добу для пацієнтів із зобом та 2,5 мкг/кг/добу для хворих на диференційований рак щитовидної залози. Вказані дози дали змогу досягти повного придушення ТТГ (рівень ТТГ був нижчим чутливості методу в основному стані і через 20 хв після стимуляції тироліберином). При цьому рівень загального і вільного  $T_4$  та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), був вірогідно вищим, ніж у групі контролю. За інструментального дослідження групи хворих з супресивною терапією порівняно з групою контролю виявлено значне збільшення частоти серцевих скорочень і, зокрема, передсердних екстрасистол; потовщення задньої стінки лівого шлуночка серця і міжшлункової перегородки, збільшення індексу маси лівого шлуночка і, як наслідок – розвитку кардіальної гіпертрофії. 60 % пацієнтів скаржились на суб'єктивне відчуття серцебиття. Таким чином, наведене дослідження демонструє суттєву кореляцію між добовою дозою та тривалістю лікування тироксином і розвитком серцевих ускладнень. При цьому суб'єктивні відчуття пацієнтів обумовлені більшою силою міокардіальних скорочень, збільшенням частоти серцевих скорочень і виникненням суправентрикулярних аритмій [33, 34].

Відносно впливу супресивної терапії на кістковий метаболізм висновки авторів дещо розбіжні. В літературі наводяться факти розвитку остеопорозу у жінок постклімактеричного періоду на тлі супресивної терапії [35-37].

Обстеження жінок з дифузним нетоксичним зобом в передклімактеричному періоді, що приймали тироксин і мали рівень ТТГ між 0,005 і 0,2 мОд/л, виявило у них підвищення кісткового метаболізму: збільшення рівня іонізованого кальцію, лужної фосфатази, остеокальцину сироватки крові і сечової екскреції u-деоксипіридіноліну. При цьому маса кісток залишалась незмінною [38].

Дещо протилежний висновок зроблений авторами [39] при оцінці скелетного поглинання технецію-99<sup>m</sup> метилену дифосфонату та мінеральної щільності кісток за допомогою рентгенівської подвійної абсорбціометрії. Встановлена відсутність різниці в наведених показниках між жінками передклімактеричного і післяменопаузального періодів, у яких проводили супресивну терапію у зв'язку з диференційованим раком щитовидної залози, і жінками такого ж віку контрольної групи без терапії тиреоїдними гормонами. Подібної думки, що ретельно контрольована терапія тироксином не впливає на мінеральний обмін чи щільність кісток хребта і стегнової кістки, дотримуються й інші автори [40].

Підсумовуючи вищесказане, доцільність застосування супресивної терапії L-тироксином у хворих на диференційований рак щитовидної залози і дифузний зоб не викликає сумніву. Проте, виникнення побічних дій у вигляді симптомів передозування, розвитку кардіальних ускладнень, порушень кістково-го метаболізму чи несприятливої взаємодії з іншими фармакологічними препаратами спричиняють необхідність застосування альтернативних методів супресивної терапії. Неоднозначні результати ефективності консервативної терапії вузлових, багатовузлових форм зоба стимулюють нові дослідження і нові підходи до старих проблем.

#### Фармакокінетичні й фармакодинамічні дослідження тріака (тіратріколу)

Одним з найбільш перспективних сполук для подавлення ТТГ є 3,5,3'-трийодтирооцтова кислота або тріак (міжнародна назва - тіратрікол). Комерційна назва препарату тіратрікол - "Тріакана" виробництва Laphal Laboratories (Франція). Тіратрікол є метаболітом трийодотироніну і визначається у крові в низьких концентраціях [41].

Експериментальні дослідження з радіоактивним  $T_3$  показали, що 0,6% чи менша кількість  $T_3$  може перетворюватися в тріак шляхом окисного дезамінування і/або декарбоксілювання  $T_3$ , або моновідщепленням йоду похідних  $T_4$ , принаймні одного з них – тетраіодотирооцтової кислоти (Tetrac). Додатково тріак міг би бути, можливо, компонентом тиреоїдної секреції [42]. Ці ж автори встановили, що концентрація тріака у сироватці крові еутиреоїдних осіб знаходиться в діапазоні від < 5,5 до 15,2 нг/100 мл, в середньому - 8,7 нг/100 мл, в гіпертиреоїдних пацієнтів діапазон тріака складав < 5,5 - 15,2 нг/100 мл, в середньому - 9,7 нг/100 мл, а у хворих з гіпотиреозом – злегка знизився до меж < 5,5 - 9,0 нг/100 мл, що в середньому становило 7,4 нг/100мл. Таким чином, зафіксовані концентрації тріака у сироватці крові мають подібний рівень у гіпо-, гіпер- і еутиреоїдних осіб і суттєво не відрізняються між собою.

Подальші експериментальні дослідження метаболізму тріака встановили його здатність зв'язуватися з визначеною гіпофізом формою рецептора гормону щитовидної залози – R-ErbAВ-2. До того ж, експериментальне порівняння з аналогами гормону щитовидної залози показало, що спорідненість білка рецептора R-ErbAВ-2 була найбільшою для 3,5,3'-трийодтирооцтової кислоти [43].

При більш детальному дослідженні встановлено, що тріак має набагато більшу спорідненість до рецептора-бета 1 тиреоїдного гормону (TR бета 1), аніж  $T_3$  (2,7 і 1,8 рази, відповідно), і в той же час спорідненість вказаних гормонів до TR альфа 1 - ідентична. Подібна різниця зберігається навіть при взаємодії тріака з мутантним TR бета 1. Ця властивість дає можливість специфічного лікування хворих з резистентністю до тиреоїдних гормонів. Тобто, тріак має вірогідно вищу транскрипційну активацію порівняно з  $T_3$ , що передбачає більш позитивний його вплив на різні ступені різних мутацій TR бета 1 [44].

В експериментальних дослідженнях Власо А. і співавтори довели, що кількість зайнятих рецепторів  $T_3$  в тканинах нирок нормальних шурів нижча, ніж у серці й печінці. Зайнятість рецепторів підвищується у шурів після прийому  $T_3$  і знижується після застосування трийодтирооцтової кислоти (тріака) внаслідок витіснення останнім  $T_3$  із рецепторів. При цьому неспецифічного зв'язування відмічено не було [45].

Дослідження порівняльного засвоєння [ $^{125}I$ ]трийодтирооцтової кислоти ([ $^{125}I$ ]тріак) в клітинах аденогіпофіза з таким же [ $^{125}I$ ] $T_3$  дали можливість встановити, що виражене в пМ вільного гормону засвоєння [ $^{125}I$ ]тріака в клітинах і ядрах було вдвічі вищим за [ $^{125}I$ ] $T_3$ . Отримані результати дають підставу вважати, що тріак завдяки концентрації вільних гормонів є більш потужним, ніж  $T_3$  чи  $T_4$  в подавленні секреції ТТГ, а швидке засвоєння [ $^{125}I$ ]тріака аденогіпофі-

зом відбувається через механізм, обумовлений переносником, що тільки частково залежить від АТФ чи  $\text{Na}^+$  градієнта [46].

Деякі експериментальні роботи присвячені дослідженню зв'язку між рівнями тиреоїдних гормонів в сировотці крові і їх біологічним ефектом у гіпотиреоїдних щурів до та після закінчення їх лікування, яке зводилося до введення протягом шести днів ін'єкцій 10 нмоль тріака або 2 нмоль  $T_4$  на 100 г маси тіла на добу. Біологічний ефект тріака і  $T_4$  визначали в гіпофізі, печінці і нирках до та через 8 днів після закінчення лікування. Виявилось, що у випадках з тріаком рівні сироваткового ТТГ повністю пригнічувались через 6 год після ін'єкції, потім дещо підвищувались протягом доби, хоча й не до початкового рівня, і навіть через 8 днів після лікування не досягали гіпотиреоїдних значень контролю. Подібна картина спостерігалася і з  $T_4$ . Зміна рівнів мРНК бета-ТТГ також показала подовжене пригнічення після обох видів лікування і слабке повернення до гіпотиреоїдних показників. Крім того, лікування тріаком мало сильніший вплив на активність ферменту 5'-дейодинази типу 1 печінки (5'D1) і рівні мРНК, аніж лікування  $T_4$  [47], що в свою чергу обумовлює посилення дейодування.

Органоспецифічні ефекти 3,5,3'-трийодтирооцтової кислоти порівнювалися з такими ж  $T_3$  і  $T_4$  у щурів з тяжким гіпотиреозом. Встановлено, що 8 нмоль/100 г маси тіла на добу  $T_4$  чи тріака провокували близьке за величиною підвищення швидкості обміну в стані спокою, проте 4 нмоль/100 г маси тіла на добу  $T_3$  було сильнішим ( $P < 0,05$ ). При вивченні впливу на активність серцевої 5'D1 спостерігалась прогресуюча відмінність поміж різними видами лікування ( $T_3 >$  тріак) при збільшенні дози. Вплив тріака на збільшення маси серця порівняно з  $T_3$  і  $T_4$  був незначним. Крім того виявлено, що тип 2 монодейодинази кори мозку (5'D2) пригнічувався головним чином інфузіями  $T_4$ . Монодейодиназа типу 3 (5'D3) стимулювалась за допомогою  $T_4$ , менше тріаком і менше  $T_3$ . виявляючи, очевидно, локальні концентрації  $T_3$  і тріака. Таким чином, не дивлячись на частково подібні ефекти тріака,  $T_3$ ,  $T_4$  на гепатопараметри впливу тиреоїдних гормонів, тріак значно відрізняється в дії на активність серцевої 5'D1 і, очевидно, на інші фундаментальні реакції тиреоїдних гормонів на серце, так як маса серця вірогідно збільшується менше тріаком, аніж  $T_3$  чи  $T_4$  [48].

Kawaguchi H. і співавт. [49] наводять результати експериментальної роботи стосовно кісткового метаболізму, виконані на культурі ембріональних клітин довгих трубчатих кісток щурів. Ці дані вказують, що ефект тиреоїдних гормонів як на утворення кісток, так і на їх резорбцію може бути частково залежним від мітогенного ефекту. Так як тріак сильніший в стимуляції резорбції, ніж у стимуляції кісткоутворення, він може бути більш катаболічним, ніж  $T_3$ . Проте у 7-денних новонароджених щурів це не було показовим.

Виводиться тріак із організму в процесі дейодинації з утворенням неорганічного йоду й частково його елімінацією з сечею. В процесах виведення метаболітів через жовч беруть участь глюкуронова кислота і її сполуки [50].

### Клінічні дослідження супресивної дії тріака (тіратріколу)

З метою вивчення основного центрального впливу тіратріколу (тріака) – пригнічення секреції гіпофізом ТТГ і виявлення його дії на периферійні тканини - проводилися клінічні дослідження.

Вплив тріака на вміст ТТГ вивчали на 6-ти здорових чоловіках. Реєструвався рівень ТТГ після перорального прийому разової дози тріака. Базовий його рівень, визначений о 8 год ранку у досліджуваних еутиреоїдних добровольців, складав  $1,53 \pm 0,11$  мОд/л. Ефективність супресивної дії тріака оцінювалась за визначенням рівня ТТГ після одноразового прийому кожної з доз. Вплив найменшої дози тріака – 350 мкг привів до зниження ТТГ до рівня 1,05

$\pm 0,15$  мОд/л, відповідно 700 мкг тріака –  $0,83 \pm 0,08$  мОд/л ТТГ; 1400 мкг тріака –  $0,66 \pm 0,06$  мОд/л ТТГ; 2800 мкг тріака –  $0,43 \pm 0,02$  мОд/л ТТГ (51).

Цими ж авторами при подальших дослідженнях встановлені фармакокінетичні особливості тріака порівняно з  $T_3$ . А саме: пік поглинання тріака становив 40 хв, а найвищі серологічні рівні  $T_3$  були отримані між 2-ою і 3-ою год. Різниця в поглинанні пояснюється ступенем їх дисоціації у кислому середовищі шлунка. Тріак – недисоційована карбонова кислота й тому швидко поглинається. А поглинання  $T_3$  дещо відстрочене. Період напіврозпаду тріака, як і очікувалось, швидкий – 6 год  $22 \text{ хв} \pm 29 \text{ хв}$ , а  $T_3$  – близько 23 год. За результатом впливу одноразової дози тріака на рівень ТТГ в сироватці крові встановлено, що не було різниці в часі досягнення нижчої точки рівня ТТГ між дозами 1050 мкг тріака і 37,5 мкг  $T_3$ . А при визначенні рівня ТТГ через 24 год після прийому тріака і 36 год після прийому  $T_3$  не було суттєвої різниці між групами протягом 48 год. Тому автори роблять висновок, що немає прямої кореляції між періодом піврозпаду тріака і пригніченням секреції ТТГ. Крім того виявлено, що тривалий прийом тріака в менших дозах (1-2 мг/добу) викликає більш суттєве зниження ТТГ до 0,1 мОд/л у еутиреоїдних осіб, ніж одноразове призначення самої високої дози 2800 мкг із зниженням концентрації ТТГ до  $0,43 \pm 0,02$  мОд/л. Але слід зауважити, що зменшення рівня ТТГ в сироватці крові спостерігалось, починаючи з прийому самої низької дози – 350 мкг тріака.

Встановлені факти можна пояснити сукупним впливом тріака. Проте, це не може бути єдиною причиною зниження ТТГ при хронічному призначенні досліджуваного препарату, оскільки сама висока (єдина) доза була від 2-х до 3-х раз вищою від дози, яка зменшує рівень ТТГ сироватки до 0,1 мОд/л протягом тривалого часу. Вірогідно, що первинний вплив тріака повинен, перш за все, зменшити активну секрецію ТТГ, беручи до уваги, що резервні запаси гіпофіза залишаються недоторканими. Тривалий вплив може закінчитися повним виснаженням запасів гіпофіза. Це пояснило б різницю в рівні ТТГ у сироватці крові після єдиного (одноразового) чи хронічного застосування тріака [51].

Загальновідомим є факт, що супресивна терапія ТТГ потребує доз L-тироксину, які на 25 -65 % вищі, ніж необхідно для досягнення еутиреозу, що спричиняє появу потенційних ускладнень.

Заслужовують на увагу результати порівняльної ефективності тріака і  $T_4$  отримані на здорових добровольцях методом подвійного сліпого аналізу [52].

Початкові дози L- $T_4$  – 180 мкг або тріака – 1700 мкг через 3 тиж прийому були подвоені й приймалися ще 3 тижні. Отримані результати свідчать про аналогічну здатність пригнічення ТТГ в зазначених дозах. Але тріак в обох фазах дослідження викликав зменшення ендогенної секреції гормонів щитовидної залози й не мав впливу на базальний метаболізм. В той же час L- $T_4$  значно стимулював периферійні метаболічні реакції і збільшував частоту серцевих скорочень. Також обидва способи супресивної терапії спричиняли зниження рівня холестерину плазми й стимулювали синтез глобуліну, зв'язуючого статеві гормони.

Було проведено дослідження ефективності тріака (тіратріколу) у групі пацієнтів після тотальної тиреоїдектомії з приводу диференційованого раку щитовидної залози [53]. Попередньо хворі приймали супресивні дози  $T_3$  (100-150 мкг/добу). За 3 тиж до призначення тріака терапія  $T_3$  була відмінена. Контрольна група складалася з еутиреоїдних добровольців такого ж віку. Всі особи приймали тріак перорально в дозі 1400 мкг на добу, розділену на 4 прийоми протягом 6 тиж. При цьому в групі еутиреоїдних осіб зафіксовано зниження рівня  $T_4$  з 7,3 мкг/дл до 4,3 мкг/дл, збільшення  $T_3$  з 124 нг/дл до 191 нг/дл, зменшення ТТГ з  $3,0 \pm 0,4$  мОд/л до  $1,1 \pm 0,1$  мОд/л. Середня чутливість ТТГ в

тесті з тироліберином зменшилась з  $17,6 \pm 3,4$  мОд/л перед лікуванням до  $2,0 \pm 0,8$  мОд/л - після прийому тріака. В цій групі не було суттєвих змін маси тіла, частоти серцевих скорочень чи часу ахіллового рефлексу, а також рівнів холестерину й тригліцеридів.

В групі хворих з тиреоїдектомією основні ознаки гіпотиреозу після прийому 1400 мкг тріака протягом 6 тиж залишались такими ж, окрім незначного зниження холестерину з  $335 \pm 15,5$  до  $288 \pm 17,2$  мкг/дл і тригліцеридів - з  $194 \pm 18,4$  до  $170,4 \pm 13,2$  мкг/дл. Спостерігалось значне зниження сироваткового рівня ТТГ - з 136 мОд/л перед лікуванням до 11,6 мОд/л після 6 тиж прийому тріака. В тесті з стимуляцією тироліберином рівень ТТГ в сироватці крові також значно знизився з 206 мОд/л до 63,4 мОд/л. Виявлення підвищення рівнів  $T_3$  і  $rT_3$  в сироватці крові пояснюється перехресною взаємодією з тріаком у відповідних імунологічних реакціях.

Автори дослідження роблять висновок, що застосування тріака в досить значних дозах обумовлює суттєве пригнічення ТТГ і практично не має впливу на периферійний метаболізм. Це дає змогу використовувати тріак (тіратрікол) з метою супресивної терапії після тиреоїдектомії з приводу диференційованого раку щитовидної залози у хворих старшого віку з супутньою кардіальною патологією, так як в цих випадках лікування за допомогою супресивних доз тироксину має небажані ускладнення.

Важливі результати комбінованої взаємодії L-тироксину і тріака були отримані у хворих, що перенесли тиреоїдектомію з приводу карциноми щитовидної залози [54]. Дослідження проводились при порівняльному аналізі групи пацієнтів, що приймали комбінацію тріак + L- $T_4$  з групою, що застосовувала L- $T_4$  + плацебо з метою виявити вплив тіратріколу на позагіпофізарні тканини. Отримані результати свідчать, що доза тіратріколу в даному дослідженні заміняла 46 % щоденного L- тироксину для аналогічного ТТГ-пригнічення. При цьому не було змін в основному обміні, масі тіла, виділенні азоту з сечею чи серцево-судинних показниках. Також, в групі хворих з комбінацією L-тироксин + тіратрікол зафіксовано збільшення рівня остеокальцину як прояв підвищення остеобластичної функції. Крім того, відмічалось збільшення концентрації тестостерон-естрадіол-зв'язуючого глобуліну (на 14%), скорочення показників атерогенних ліпідів, що потенційно пов'язано із зменшенням 10-20 % серцево-судинного ризику. Обмеження наведеного дослідження полягало в тому, що залишається без відповіді питання: чи є печінкові й кісткові метаболічні відмінності результатом безпосереднього впливу тіратріколу, чи залежать від синергічної дії комбінації тіратріколу й L-тироксину.

Позитивним є ефект підвищення остеобластичної активності. Це надає перевагу комбінованій взаємодії тироксину і тріака, порівняно з монотерапією тироксином, у жінок постменопаузального періоду з огляду на високий ризик у них остеопорозу.

Одне з досліджень було проведено у хворих з тотальною тиреоїдектомією з метою визначити вплив ступеня пригнічення секреції ТТГ на прогноз диференційованої карциноми щитовидної залози [55]. У дослідженні брали участь пацієнти, що погано переносили супресивну терапію тироксином, або ті, що мали недостатній ступінь пригнічення ТТГ-секреції. Середня добова доза L-тироксину у цих пацієнтів становила 2,5 мкг/кг/добу. Серед вказаних хворих визначались 2-і групи: перша - з рівнем ТТГ  $< 0,10$  мОд/л, друга - ТТГ  $> 0,10$  мОд/л. У хворих обох груп було зменшено дозу L-тироксину на 25-50 мкг/добу й додатково призначено тріакану в дозі 350-1400 мкг/добу. В даному дослідженні були підтверджені експериментальні дані щодо вірогідного збільшення частоти ракових утворень щитовидної залози у тварин при підвищеній секреції ТТГ. Виявилось, що рівень ТТГ нижче 0,10 мОд/л був достатнім,

так як середня тривалість метастаз-вільного інтервалу рівняється порогу - 0,10 - 0,05 мОд/л, чи дуже близька від нього. Тобто, метастаз-вільний інтервал значно менший ( $P=0,01$ ) у пацієнтів з недостатньо пригніченим (вище зазначених меж) рівнем ТТГ.

Наведені дані дозволяють зробити висновок, що пригнічення ТТГ-секреції поліпшує прогноз у тиреоїдектомованих пацієнтів з диференційованим раком, а поєднання триака з L-T<sub>4</sub> здатне посилити пригнічення ТТГ і підвищити при цьому терапевтичну безпечність.

Таким чином, в досягненні радикального пригнічення ТТГ очевидні переваги має комбіноване лікування - L-тироксин + триакана - з незначним впливом на периферійні тканини у тиреоїдектомованих хворих порівняно з супресивною монотерапією левотироксином.

Здатність тіратріколу пригнічувати переважно ТТГ-секрецію без впливу на периферійний метаболізм є перспективною при застосуванні цього препарату у еутиреоїдних пацієнтів з дифузним зобом. А відсутність побічних кардіальних чи кісткових ефектів може бути важливою при його застосуванні у вигляді супресивної терапії на тривалій строк. Дослідження Jaffiol С. з співавт. полягало у вивченні впливу триака на розміри щитовидної залози, функціональний стан серцево-судинної системи і кістковий метаболізм у еутиреоїдних пацієнтів з дифузним і вузловим зобом протягом тривалої терапії (15, 9 – 28,7 міс) [56, 57]. Отримані результати свідчать про суттєве зниження об'єму щитовидної залози ( $P < 0,01$ ), головним чином у пацієнтів з дифузним зобом, при прийомі подавляючої ТТГ дози триака (1050-2050 мкг/добу).

Непрямі ознаки впливу на периферійний метаболізм, такі як: об'єм викиду лівого шлуночка, максимальний об'єм викиду, частота серцевих скорочень не мали ніяких суттєвих змін при лікуванні триаком. Ні один з параметрів кісткового метаболізму (щільність кісток, остеокальцин, гідроксипролін), оцінених в 11-ти менопаузальних жінок, не змінився за час терапії триаком, порівняно з жінками такого ж віку в контрольній групі. Звертає на себе увагу підвищення рівня йоду сечі на тлі застосування тіратріколу і відсутність змін в рівні йоду у плазмі.

В окрему групу слід виділити синдром резистентності до тиреоїдних гормонів, який поділяється на генералізовану (GRTH) і гіпофізарну (PRTH) форми. Причиною його є мутації гена, відповідального за синтез рецептора до тиреоїдних гормонів. Окрім клінічної картини гіпо- чи еутиреозу у випадках GRTH, або гіпертиреозу при PRTH, характерним є підвищення рівнів T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> і ТТГ (або його нормальний рівень) у сироватці крові. Звичайно, такий стан потребує відповідної корекції. І саме застосування триака у таких випадках є найбільш патогенетично перспективним. Безпечність застосування і ефективність тривалого лікування синдрому PRTH тіратріколом у дитячому віці підтверджується спостереженнями Radetti G. і співавт. [58].

Позитивний результат застосування триака для пригнічення секреції гіпофізом ТТГ з мінімальним метаболічним впливом у порівнянні з лікуванням бромкриптином описані Beck-Peccos P. і співавт. [60]. Дослідження проводились у 47 пацієнтів з гіпертиреозом, що виник внаслідок непухлинної гіперсекреції гіпофізом ТТГ. При спробі лікування цих пацієнтів бромкриптином в дозі 10 мг/добу протягом 2-х міс не спостерігалось будь-яких суттєвих змін в концентрації гормонів. Навпаки, прийом триака (3 мг/добу протягом 3 тиж) зменшив рівень ТТГ, вільного T<sub>3</sub> до діапазону еутиреозу і, відповідно, всі параметри периферійного впливу гормонів щитовидної залози повернулися до нормальних. При цьому не було зафіксовано будь-яких змін в діяльності нирок, печінки чи серця.

Терапевтичні підходи, попередньо запропоновані при синдромі непухлинної гіперсекреції гіпофізом ТТГ, демонструють або недостатню ефективність,

або серйозні побічні реакції. Пропранолол протидіє тільки проявам гіпертиреозу, глюкокортикоїди ефективні тільки в високих дозах, що визначає відомі негативні результати. Антитиреоїдні препарати знижують рівні гормонів щитовидної залози, але одночасно збільшують рівень ТТГ в сироватці крові й збільшують розміри зоба. А єдина (окрема) доза  $T_3$  спричиняє підвищення рівня трийодотироніну. Тривале лікування бромкриптином, продемонстроване в наведеному дослідженні, також виявилось неефективним. Безперечно, в таких випадках лікування тріаком є найбільш доцільним [61, 62].

Число пацієнтів з центральним гіпертиреозом збільшилося за останні роки. Слід чекати подальшого розширення групи цих хворих при застосуванні в діагностиці високочутливих імунохемилюмінесцентних методів дослідження ТТГ і гормонів щитовидної залози. Невідповідна секреція ТТГ повинна підозрюватися у всіх пацієнтів з підвищеним рівнем вільних гормонів щитовидної залози й не подавленим ТТГ. Клінічна важливість розрізнення цього синдрому від звичайного гіпертиреозу очевидна, так як потребує різного втручання. Звичайно, у випадках центрального гіпертиреозу, що не відноситься до ТТГ-продукуючої пухлини гіпофіза, мета терапії полягає в нормалізації секреції тиреотропного гормону. І саме прийом природнього метаболіту  $T_3$  -3,5,3'-трийодтирооцтової кислоти в малих дозах обумовлює ефективне скорочення секреції ТТГ [61].

Подібні результати ефективності застосування тріака при синдромі резистентності до гормонів щитовидної залози описані й іншими авторами [63, 64].

Цікавим є повідомлення [59] про лікування тріаком вагітної жінки з резистентністю гіпофіза до тиреоїдних гормонів. Попередня перед вагітністю терапія тріаком була знову відновлена після діагностування у плода гетерозиготної крапкової мутації T 337A на ексоні 9 із рецептора гормону щитовидної залози. Після розпочатого лікування мати швидко стала еутиреоїдною, а фетальний ТТГ зменшився з 287 мОд/л до 144 мОд/л на 33-му тижні вагітності. Доза тріака при цьому складала 3,5 мг/добу. Після народження немовля клінічно знаходилося у стані еутиреозу, без зоба і мало тільки біохімічні особливості резистентності до тиреоїдних гормонів. Таким чином, адекватне лікування тріаком дало можливість запобігти материнському гіпертиреозу, фетальній тиреотропній гіперплазії, фетальному зобу і підтримало у матері еутиреоз під час вагітності.

В науковій літературі наводяться спроби застосування тріака у комбінації з тиреостатиками при лікуванні хвороби Грейвса [65]. Деякі переваги комбінованої терапії ґрунтуються на зменшенні розмірів зоба раніше на 4 міс і більш швидкому досягненні повної ремісії захворювання порівняно з групою пацієнтів, що знаходилися на традиційній терапії. Але отримані результати не мали статистичного підтвердження ( $P=0,17$ ).

Деякі автори вважають, що аналог тиреоїдного гормону з органоселективним ефектом, яким є тіратрікол, може використовуватися в лікуванні таких порушень як гіперліпідемія і остеопороз. Ці міркування базуються на результатах зниження рівнів загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності у групі хворих, що лікувалися тіратріколом ( $13 \pm 4\%$  і  $23 \pm 6\%$ ) порівняно з ( $2 \pm 2\%$  і  $5 \pm 3\%$ ) у групі пацієнтів, пролікованих L- $T_4$  ( $P=0,015$  і  $P=0,0066$ , відповідно). Крім того, зафіксовано посилення метаболічної активності у скелеті із підвищенням рівня остеокальцину сироватки. Отримане автором при лікуванні тіратріколом підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, дає підставу припускати його посилений тиреоміметичний вплив на печінку [66].

Зважаючи на периферійну ліполітичну дію тіратріколу, реалізована можливість його місцевого застосування у вигляді крему при лікуванні целюліту. Проходячи епідермальний бар'єр, тіратрікол довго зберігається в дермі, вик-

ликаючи шляхом активації ліпази деградацію тригліцеридів в жирових клітинах до жирних кислот і гліцеролу та їх елімінацію.

Таким чином, застосування тіратріколу в якості супресивної монотерапії у еутиреоїдних пацієнтів з дифузним зобом, осіб з синдромом порушення секреції ТТГ або резистентністю до тиреоїдних гормонів, а також у вигляді комбінації з L-тироксинам у тиреоїдектомованих хворих на рак щитовидної залози дає можливість досягти вираженої супресії ТТГ при мінімальному впливі на периферійний метаболізм. Безумовно, у випадках тривалої супресивної терапії тіратрікол (тріак) має певні переваги перед гормональною терапією й може бути альтернативним методом лікування.

## Література

1. Lissitzky S., Fayet G., Verrier B. Thyroid stimulating hormone binding to cultured cells // *FEBS Lett.* 1973, **29**, p.20.
2. Тепперман Д.Т., Тепперман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Перевод с англ. М.: Мир, 1989. 656 с.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Унивсум паблишинг, 1998. 582 с.
4. Макар Р.Д., Чеповський В.С., Чуворін С.М. Функціональний стан системи гіпофіз-щитовидна залоза при злоякісному переродження зоба // *Ендокринология.* К.: Здоров'я, 1992, вып. 22, 69-72.
5. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. и др. Современные подходы и перспективы лечения рака щитовидной железы // *Лікарська справа.* 1995, № 9-12, 23-26.
6. Яйцев С.В. Послеоперационный гипотиреоз и дисфункция иммунной системы – факторы риска рецидива рака щитовидной железы // *Тез. докл. II Всеросс. съезда эндокринологов,* 1991, с. 368.
7. Francia G., Davi M.V., Patroziello A., Sussi PL. Hormonal therapy in differentiated carcinoma of the thyroid gland // *Chirurgia Italiana.* 1994, **46**, N4, 56-58.
8. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // *Пробл. эндокринолог.* 1996, **42**, № 1, 30—33.
9. Tubiana et al., 1998 – цит. по Вороневский И.Б. Лечение рака щитовидной железы // *Мед. радиология,* 1990, **35**, №1, 53-57.
10. Danese D., Gardiani A., Farsetti A. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents // *Eur. J. Pediatrics.* 1997, **156**, N3, 190-194.
11. Saller B., Broda N., Heydarion R. et al. Utility of third generation thyrotropin assays in thyroid function testing // *Source Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1998, **106**, N 4, 529 - 533.
12. Майкл Т. МакДермотт. Секреты эндокринологии / Пер. с англ. М.: ЗАО "Издательство БИНОМ", 1998. 416 с.
13. Celani M.F., Marioni M., Marioni G. On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid, thyroid nodules // *Acta endocrinol. (Copenh.).* 1990, **123**, 603-608.
14. Cherib H., Jones E.M., Charboneen J.W. et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules // *N. Engl. J. Med.* 1987, **317**, 70-75.
15. Gartner R. Thyroxine treatment of benign goiter (review) // *Acta Med. Austr.* 1994, **21**, N2, 44-47.
16. Ross DS. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter (review) // *Thyroid.* 1992, **2**, N3, 263-269.
17. Эпштейн Е.В., Олейник В.А., Тронько Н.Д. Возможные поражения щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов йода в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Пробл. эндокринолог.*, 1992, **38**, N 4, с. 21.
18. Олейник В.А., Безверхая Т.П., Эпштейн Е.В., Божок Ю.М. Диагностика рака щитовидной железы // *Пробл. эндокринолог.* 1995, **41**, N 5, 37-41.
19. Paggi A., Persegani-Trimarchi C., Russo P. et al. Solitary nodular disease and multinodular goiter: A retrospective study on suppressive versus replacement levothyroxine therapy // *Endocr. Res.* 1999, **25**, N2, 229-238.
20. Zelmanovitz F., Genro S., Gross J.L. Suppressive therapy levothyroxine for solitary thyroid nodules: A double-blind, controlled clinical study and cumulative metaanalyses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, **83**, N11, 3881-3885.

21. Mainini E., Martinelli I., Morandi G. et al. Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule // *J. Endocrinol. Invest.* 1995, **18**, N10, 796-799.
22. Kuo SW, Hu CA., Pei D. et al. Efficacy of thyroxine-suppressive therapy and its relation to serum thyroglobulin levels in solitary nontoxic thyroid nodules // *J. Formosan Med. Assoc.* 1993, **92**, 1, 55-60.
23. Papini E., Bacci V., Panunzi C. et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary nodules // *Clin. Endocrinol.* 1993, **38**, 507-513.
24. Papini E., Petrucci L., Guglielmi R. et al. Long-term changes in nodular goiter: A 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, **83**, N3, 780-782.
25. Latapie J.L., Leprat F., N'Guyen D. et al. Hormonal suppressive therapy of thyroid nodules // *Ann. d'Endocrinol.* 1997, **58**, N6, 459-462.
26. Gherib H., Mazzaferri E.L. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease // *Ann. Intern. Med.* 1998, **128**, N 5, 386 - 394.
27. Celani M.F. Levothyroxine suppressive therapy in the medical management of nontoxic benign multinodular goiter // *Exper. Clin. Endocrinol.* 1993, **101**, N5, 326-332.
28. Lima N., Knobel M., Cavaliere H. et al. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters // *Thyroid.* 1997, **7**, N5, 691-697.
29. Miccoli P., Antonelli A., Iacconi P. et al. Prospective, randomized, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year of follow-up // *Surgery.* 1993, **114**, N6, 1097-1101.
30. Mandel S.J., Brent G.A., Larsen P.R. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease (review) // *Ann. Intern. Med.* 1993, **119**, N6, 492-502.
31. Klein L. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *Am. J. Med.*, 1990, **88**, 631-637.
32. Banavac K., Papic M., Bilsker M.S. et al. Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levothyroxine // *Arch. Intern. Med.* 1989, **149**, 809-812.
33. Biondi B., 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.
34. 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.
35. Ross D.S., Weer R.M., Ridgway E.C., Daniels S.H. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary thyroid axis with L-thyroxine // *Amer. J. Med.* 1987, **82**, 1167 - 1170.
36. Diamond T., Nery C., Hales I. A therapeutic dilemma suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, **72**, 1184 - 1188.
37. Kung AW., Lorentz T., Tam S.C. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women // *Clin. Endocrinol.* 1993, **39**, N5, 535-540.
38. Knudsen N., Faber J., Sierbaek-Nielsen A. et al. Thyroid hormone treatment aiming at reduced, but not suppressed, serum thyrotropin-stimulating hormone levels in nontoxic goitre: effects on bone metabolism amongst premenopausal women // *J. Intern. Med.* 1998, **243**, N 2, 149- 154.
39. Frusciante V., Carnevale V., Scillitani A. et al. Global skeletal uptake of technetium-99 methylene diphosphonate in female patients // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998, **25**, N 2, 139 - 143.
40. Marcocci C., Golia F., Vignali E., Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine // *J. Bone Mineral Res.* 1997, **12**, N1, 72-77.
41. Gavin L.A., Livermore M.B., Cavalieri R.R. et al. Serum concentration, metabolic clearance and production rates of 3,5,3'-triiodothyroacetic acid in normal and athyretic man // *Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, **51**, N 3, 529 - 534.
42. Nakemura Y., Chopra I.J., Solomon D.H. An assessment of the concentration of acetic acid and propionic acid derivatives of 3,5,3'-triiodothyronine in human serum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, **46**, 91.
43. Hodin R.H., Lazer M.A., Wintman B.J. et al. Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary - specific // *Science reports.* 1989, **244**, 76 - 79.
44. Takeda T., Suzuki S., Liu R.T., DeGroot L.J. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, **80**, N7, 2033-2040.
45. Blanco A., Mallot J., Rodriguez M., Montero A. Characterization of the nuclear receptors of triiodothyronine (T3) by immunocytochemistry under electron microscopy // *Biol. Struct. Morphogenesis.* 1992, **4**, N1, 38-42.

46. Everts M.E., Visser T.J., Moerings E.P. et al. Uptake of triiodothyroacetic acid and its effect on thyrotropin secretion in cultured anterior pituitary cells // *Endocrinology*. 1994, **135**, N 6, 2700-2707.
47. Juge-Aubry C.E., Morin O., Pernin A.T. et al. Long-lasting effects of Triac and thyroxine on the control of thyrotropin and hepatic deiodinase type I // *Eur. J. Endocrinol.* 1995, **132**, N6, 751-758.
48. Liang H., Juge-Aubry C.E., O'Connell M., Burger A.G. Organ-specific effect of 3,5,3'-triiodothyroacetic acid in rats // *Eur. J. Endocrinol.* 1997, **137**, N5, 537-544.
49. Kawaguchi H., Pilbeam C.C., Raisz L.G. Anabolic effects of 3,3',5-triiodothyronine and triiodothyroacetic acid in cultured neonatal mouse parietal bones // *Endocrinology*. 1994, **135**, N3, 971-976.
50. Engler D., Burger A.G. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man // *Endocr. Rev.* 1984, **5**, N 2, 151 - 184.
51. Menegay C., Juge C., Burger A.G. Pharmacokinetics of 3,5,3'-triiodothyroacetic acid and its effects on serum TSH levels // *Acta Endocrinol.* 1989, **121**, 651 - 658.
52. Bracco D., Morin O., Schutz Y. et al. Comparison of the metabolism and endocrine effects of 3,5,3'-triiodothyroacetic acid and thyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, **77**, N 1, 221-228.
53. 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 thyroidectomized hypothyroid patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, **50**, N 2, 223-225.
54. Sherman S.I., Ladenson P.W. Organ-specific effects of tiratricol: a thyroid hormone analog with hepatic, not pituitary, superagonist effects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, **75**, N 3, 901-905.
55. Jaffiol C., Daures J.P., Nsakala N. et al. Contrôle a long terme du traitement médical du cancer thyroïdien // *Ann. d'Endocrinol.* 1995, **56**, N2, 119 - 126.
56. Jaffiol C., Baldet L., Boisvilliers F. et al. Triiodothyroacetic acid (TRIAC). A TSH suppressive drug. New data about its peripheral tolerance // 73d Endocrin. Society Meeting, 1991, Nice, in Abstract book, N 1791.
57. Jaffiol C., Boisvilliers F., Baldet L. Actualité des traitements freinateurs de la TSH (review). // *Franc. Endocrinol. Clin.* 1992, **33**, 423-431.
58. Radetti G., Persani L., Malinaro G. et al. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance // *Thyroid*. 1997, **7**, N5, 775-778.
59. Asteria C., Rajanayagam O., Collingwood T.N. Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, **84**, N 2, 405 - 410.
60. Beck-Peccoz P., Piscitelli G., Cattaneo M.G., Faglia G. Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAC) // *J. Endocrinol. Invest.* 1983, **6**, 217 - 223.
61. Faglia G., Beck-Peccoz P., Piscitelli G., Medri G. Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary // *Horm. Res.* 1987, **26**, 79 - 99.
62. Zass R., Steindor U., Wendel U. Hyperthyreose aufgrund inadäquater TSH-Sekretion // *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1993, **141**, N2, 100-102.
63. Crino A., Borrelli P., Salvatori R. et al. Anti-iodothyronine autoantibodies in a girl with hyperthyroidism due to pituitary resistance to thyroid hormones // *J. Endocrinol. Invest.*, 1992, **15**, N2, 113-120.
64. McDermott M.T., Ridgway E.C. Central hyperthyroidism (review) // *Endocrinol. Metabol. Clin. N. Amer.* 1998, **27**, N1, 187-203.
65. Pujol P., Osman A., Grabar S. et al. TSH suppression combined with carbimazole for Graves' disease: effect on remission and relapse rate // *Clin. Endocrinol.* 1998, **48**, N5, 635-640.
66. Sherman S.I., Ringel M.D., Smith M.J. et al. Augmented hepatic and skeletal thyromimetic effects of tiratricol in comparison with levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, **82**, N7, 2153-2158.

**Супрессивная терапия струмогенного эффекта тиреотропного гормона и перспективы использования тиратрикола (триака) (обзор)**

В.В. Корпачев, А.В.Ковальчук

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

В обзоре литературы рассматривается эффективность применения тироксина в качестве супрессивной терапии у больных с дифференцированным раком щитовидной железы, диффузным или узловым зобом. Приводятся побочные действия, наблюдающиеся при указанной терапии. Рассматривается эффективность терапии тиратриколом (триаком) с целью супрессии ТТГ. Определяются некоторые преимущества монотерапии тиратриколом при лечении диффузного зоба, синдрома резистентности к тиреоидным гормонам и возможности комбинированной терапии с тироксином в лечении дифференцированного рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** ТТГ, супрессивная терапия, тироксин, тиратрикол, триак, 3,5,3'-трийодтироуксусная кислота.

**Suppressive therapy of TSH goitrogenic effect and prospects of tiratricol (triac) use (review)**

V.V. Korpachev, A.V.Kovalchuk

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

In the review of literature effectiveness of thyroxine application as suppressive therapy in patients with differentiated thyroid cancer, diffuse or nodular goiter is considered. Side effects which are observed in the presence of this therapy are listed. Effectiveness of therapy with tiratricol (triac) with the aim of TSH suppression. Some advantages of tiratricol monotherapy in the treatment of diffuse goiter, syndrome of resistance to thyroid hormones and possibilities of combined therapy with thyroxine in the treatment of differential thyroid cancer are determined.

**Key words:** TSH, suppressive therapy, thyroxine, tiratricol, triac, 3,5,3'-triiodothyroacetic acid.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЕКОНОМІКА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ (МІНІОГЛЯД)

П.Г.Прудіус, О.В.Северин, \*Н.В.Письменна

Обласний клінічний ендокринологічний диспансер, 21010 Вінниця; \*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

У статті розглядаються результати вивчення епідемічних закономірностей розвитку цукрового діабету, особливостей розповсюдженості та захворюваності на цукровий діабет I і II типів у світі та в Україні, частоти і причин розвитку ускладнень цукрового діабету. Розглянуто деякі економічні аспекти, пов'язані з високим рівнем захворюваності на цукровий діабет та його ускладнення в цілому у популяції та в осіб працездатного віку у нашій країні та за її межами. Показано розрахунок зменшення економічних затрат на лікування хворих на цукровий діабет завдяки поліпшенню ефективності амбулаторної допомоги.

**Ключові слова:** епідеміологія цукрового діабету, економіка цукрового діабету, поширеність, захворюваність, ускладнення цукрового діабету.

Головним завданням епідеміології цукрового діабету (ЦД) є нагромадження і аналіз матеріалів, що стосуються етіології та патогенезу захворювання, з'ясування умов, які сприяли його виникненню, встановлення зв'язків з іншими хворобами та розподіл їх у часі. На основі цих даних опрацьовуються і пропонуються раціональні методи профілактики зі встановленням кількісних закономірностей формування захворюваності.

Зараз ЦД є однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини, що зумовлено широкою поширеністю, клінічним поліморфізмом, тяжкістю ускладнень. З кожним роком його частота неухильно зростає. Кількість хворих на ЦД у світі налічує більше 110 млн. чоловік. Щорічно загальна кількість хворих збільшується на 5-7% [1,2]. Так, наприклад, за даними органів охорони здоров'я США, щорічна частота захворюваності на діабет коливається від одного до восьми чоловік на 1 тисячу населення залежно від віку, тобто у віці до 44 років хворіє на діабет 1% людей, а після 65 років - близько 9% [1].

Велика кількість публікацій присвячена вивченню поширеності та захворюваності на ЦД у різних країнах світу [3-6]. Всебічні дослідження цих критеріїв проводилися також в Україні [7-9] та знайшли відображення у колективній монографії [10]. Розглядаючи найбільш важливі підсумки цих досліджень у рамках поставленої проблеми, слід зазначити, що спостерігається неухильне зростання кількості хворих по всіх областях. Так, якщо у 1978 р. число хворих на ЦД складало 365 тис. чоловік, то у 1988 р. кількість хворих зростала вдвічі і досягла 728 тис., а станом на 1 січня 1997 р. - 890422 хворих, з них на інсулінзалежний ЦД - 120184 особи. Зростання кількості хворих, безумовно, зумовлює необхідність збільшення витрат на надання їм медичної допомоги.

Слід відзначити також суттєві відмінності у поширеності ЦД у різних областях України. Найбільш високі показники поширеності (вищі від 2000 на 100 тис. населення) зареєстровано у Черкаській, Хмельницькій, Дніпропетровській, Донецькій та Одеській областях. Показники нижчі від середнього спостерігались у Волинській, Рівненській та Житомирській областях [11]. Безумовно, ці критерії повинні бути враховані при виділенні коштів на лікування діабету. У Вінницькій області станом на 01.01.98 р. зареєстровано 32490 хворих, частка інсулінзалежного ЦД складала 3245 чоловік, з них дітей та підлітків - 216. За останні 5 років відмічено збільшення на 35,7% кількості хворих на ЦД.

Епідеміологічні дослідження виявили чітку різницю у поширеності основних двох типів ЦД: інсулінзалежного (ІЗЦД, I тип) та інсуліннезалежного (ІНЦД, II тип). Кількість хворих на ІЗЦД у 6-7 разів менша, ніж на ІНЦД, але втрати суспільства на лікування цих хворих не менші.

Поширеність ІЗЦД істотно відрізняється у різних частинах світу [12]. Найбільша частота його спостерігається в Європі та становить 0,2 - 0,3 % населення. Однак і серед різних європейських держав відмічаються помітні відмінності від найвищої у Фінляндії (35,3 на 100 тис. населення) до найнижчої у північних районах Греції (4,2 на 100 тис. населення) [13]. Поширеність та захворюваність на ІЗЦД у різних областях України також має значні відмінності. За даними на 1996 р. перший показник коливався від 198 у Житомирській області та Автономній Республіці Крим до 408 на 100 тис. населення у Черкаській області, другий - від 4,5 у Кіровоградській до 14,6 у Харківській і Херсонській областях [11].

ІЗЦД - хвороба молодого віку, тому інформація про захворюваність ним у світі переважно стосується осіб, молодших від 15 років, рідше - від 18-20-літнього віку. У 25-50 % хворих Північної Європи та Північної Америки діагноз ІЗЦД встановлюють у віці до 15 років [14]. Дані різних країн Європи свідчать про збільшення загальної захворюваності дітей, хоча у деяких регіонах (Норвегія, Іспанія) цей показник за 10-20 років практично не змінювався [13]. Подібні дані про стабілізацію захворюваності на ЦД у дітей мають місце і в Україні [15]. Разом з тим, були зареєстровані "епідемічні стрибки" захворюваності в 70-80-х роках у Шотландії, Швеції, Фінляндії, Австрії [10,13]. Виходячи з цих даних епідеміологічних досліджень захворюваності на ІЗЦД, можна створити приблизну модель розподілу частоти цього типу діабету у світі, виявити умови підвищеного ризику виникнення цієї патології. Так, більш високий ризик захворіти на ІЗЦД мають представники білої раси і, зокрема, корінні мешканці Північної Європи. Крім того, ризик вищий для мешканців районів з низькою середньорічною температурою, для дітей пубертатного віку з деяким переважанням захворюваності у хлопчиків.

За даними світової статистики, від ІНЦД страждає до 12 % дорослого населення [13]. Щорічний темп приросту захворюваності високий: так, у Росії він складає за 10 років 16,5% (у старших вікових групах - 3-4 % за рік). Відмічається чітка тенденція до "омолодження" контингенту хворих на ІНЦД, але їх виявлення у віковій групі 40-50 років - найменше (реальна захворюваність на ІНЦД у чоловіків цього віку в 3,5, а у жінок - в 4 рази більша від зареєстрованої) [16].

При розгляді епідеміологічних аспектів ІНЦД дослідники спеціальної групи ВООЗ з вивчення епідеміології ЦД на підставі отриманих результатів встановили:

- серед дорослого населення всього світу розвивається епідемія діабету;
- виявлена тенденція до розповсюдження діабету, очевидно, пов'язана з особливостями способу життя населення, а також із соціально-економічними змінами, що відбуваються;

- найбільший ризик захворіти має населення країн, що розвиваються, а також етнічні меншини і групи малозабезпечених осіб в індустріальних країнах.

Як вказано у доповіді Комітету експертів з питань цукрового діабету ВООЗ, а також у працях вітчизняних та зарубіжних авторів, хворі, які знаходяться на обліку, та ті, що отримують медичну допомогу, становлять лише невелику частину хворих на діабет. У багатьох випадках перебіг захворювання безсимптомний і залишається невиявленим. Проведені у різних країнах обстеження населення показують, що співвідношення зареєстрованих і хворих на діабет, які вперше були виявлені, коливається у межах від 1:1 до 1:5 і навіть 1:10 (Індія). Багато хворих звертається до лікарів уже з вираженими клінічними проявами

ЦД, а нерідко, з наявними ускладненнями його, коли профілактичні засоби уже малоєфективні. Саме тому, найважливішим моментом є раннє виявлення ЦД. Національні програми обстеження населення з метою раннього виявлення діабету передбачають, поряд із вивченням поширеності, спеціальне дослідження його факторів ризику. Виділення серед населення популяційних груп, у яких підвищена імовірність виникнення ЦД, та цілеспрямоване їх обстеження сприятимуть більш ранньому виявленню захворювання і, отже, своєчасному і ефективному лікуванню.

Серед найбільш значущих чинників ризику більшість авторів виділяє вік понад 40 років, ожиріння, наявність серцево-судинних захворювань, зумовлених атеросклерозом і гіпертонічною хворобою, наявну щодо цукрового діабету спадковість, у жінок - народження дитини масою понад 4 кг.

Економічні втрати суспільства від захворювання на ЦД визначаються частотою патології у працездатному віці. Нами вперше проаналізовано цей показник в Україні. По Вінницькій області він складає 1115 на 100 тис. населення, у той час як в Україні в цілому - 1019. Порівняння його з показником поширеності ІНЦД серед усього населення засвідчує, що переважна кількість захворювань припадає на працездатний вік. Зменшення кількості випадків захворювань, особливо у працездатному віці, буде поліпшувати економічну ситуацію.

У значній кількості хворих на ЦД можуть розвиватися судинні ускладнення, що будуть призводити до втрати працездатності. Статистичні дані відносно частоти розвитку діабетичної нефропатії, ретинопатії, виразки і гангрен нижніх кінцівок та інших ускладнень у різних публікаціях часто відрізняються, що залежить від точності їх обліку, методів дослідження, критеріїв діагностики. Основними ускладненнями ЦД є: ретинопатія, нефропатія, нейропатія, кардіоваскулярні хвороби, виразка і гангрена нижніх кінцівок. Так, після 15 років тривалості ІЗЦД ретинопатія розвивається у 100 % хворих; 2 % хворих сліпнуть, а у 10 %, як результат ретинопатії, глаукоми і катаракти, розвивається тяжка візуальна недостатність [16,17].

Нейропатія спостерігається приблизно у 70 % хворих на діабет. Автономна нейропатія призводить до дисфункції сечового міхура та імпотенції (10 % чоловіків). У Великій Британії із 218 чоловік, хворих на ІЗЦД, які померли у віці до 50 років, 59 (27 %) загинули від ниркової недостатності [18]. Біля 40 % хворих на ІЗЦД віком до 50 років мають кінцеву стадію ниркової недостатності [17]. Багатьма дослідниками доказано, що хворі на ЦД мають ризик розвитку серцево-судинної патології у 2-4 рази вищий, ніж інші хворі [15,16]. Так, ішемічна хвороба серця розвивається у 7,5-20 % хворих на діабет у віці після 45 років (США). Ризик розвитку інфаркту міокарда становить від 10 до 24 % [18,19]. Незважаючи на те, що за останні роки завдяки досягненням медицини знизилася смертність та кількість серйозних ускладнень після інфаркту міокарда у осіб, хворих на ЦД, прогноз після перенесеного інфаркту міокарда залишається значно гіршим, ніж у хворих без діабету. Так, виживання більше одного року після інфаркту міокарда в осіб, хворих на ЦД, становить 47 %, а в осіб без діабету - 72 %. Повторний інфаркт міокарда розвивається у 72 % хворих на діабет та у 44 % хворих без діабету [18,19].

Епідеміологічні дані про частоту розвитку діабетичної виразки, гангрен та інших уражень часто коливаються, тому що вони залежать від методів дослідження та критеріїв діагностики. За даними Московського центру з надання допомоги хворим з діабетичною ступнею, частота виразок при ЦД становить 6-12 %, при цьому саме діабет залишається основною причиною ампутацій нижніх кінцівок у багатьох країнах. Тільки в США ампутації у хворих на діабет складають 50 % від загальної кількості (60 000) ампутацій при судинній патології [1].

В Україні у 1996 р. зроблено майже 16 тис. ампутацій, тобто на 100 тис. населення припадає 31 ампутація за рік [11]. Звертає на себе увагу велика частота смертності серед цієї категорії хворих. Кількість померлих - 1860 (11,5%) [11]. Характерно, що 2/3 всіх ампутацій виконується при судинних ураженнях ніг. З них 4300 ампутацій зумовлено ускладненнями ЦД [11].

Очевидно, що ЦД стає найгострішою медико-соціальною проблемою для будь-якої країни. Тому у 1989 р. у місті Сент-Вінсенці (Італія) під егідою ВООЗ і Міжнародної діабетичної федерації відбулася зустріч представників органів охорони здоров'я та Асоціацій хворих на ЦД усіх європейських держав. На цій зустрічі була прийнята Декларація, яка передбачає вироблення на європейському, національному і місцевому рівнях планів профілактики, виявлення та лікування ЦД, його ускладнень. Цією ж Декларацією поставлено завдання протягом 5 років знизити рівень ампутацій нижніх кінцівок на 50 %. Відділ охорони здоров'я визначив завдання - до 2000 року знизити рівень ампутацій у хворих на ЦД до 40 % [20].

Захворювання на ЦД завдає великої соціально-економічної шкоди, що визначається витратами на медичне обслуговування і соціальне забезпечення (у зв'язку з втратою працездатності, інвалідністю, передчасною смертю хворих). Економічні витрати на лікування ЦД та його ускладнень для закладів охорони здоров'я всіх країн складають дуже велику частку від загального кошторису. Сьогодні "епідемія" діабету поглинає близько 10 % національних бюджетів охорони здоров'я [16]. Так, на лікування діабетичної ступні лише у США ці витрати становлять 500 млн. доларів, а в Англії - 13 млн. фунтів стерлінгів. Щорічні витрати на ампутації нижніх кінцівок у США складають 25 млн. доларів, у Швеції - 43 млн. доларів. Дослідження, проведені у Швеції, показали, що при ефективному консервативному лікуванні (без ампутації), економія коштів складає майже 80 % без урахування емоційних, професійних та економічних витрат пацієнтів та їх сімей, які тягне за собою ампутація [1]. Світова статистика в той же час свідчить про те, що при адекватному консервативному лікуванні заживає 90 % нейропатичних і 50-70 % нейроішемічних виразок [21]. Ці дані, безперечно, підтверджують важливість ранньої діагностики, лікування та профілактики діабетичної ступні.

По Вінницькій області частка ЦД з ускладненнями складає 34,5 %, а з причин ускладнень ЦД проводиться 30 % ампутацій нижніх кінцівок. Розрахунки показують, що лише 10 % коштів, які потрібні для лікування хворих на ЦД, витрачаються на цукрознижуючі препарати, тоді як 70-80 % ідуть на лікування ускладнень діабету (ретінопатія з сліпотою, нефропатія з хронічною нирковою недостатністю, нейропатія, ангіопатія з синдромом діабетичної ступні і гангренною, кардіопатія).

Ці ускладнення призводять до тривалого перебування хворого на стаціонарному лікуванні. За даними спеціалістів охорони здоров'я США, хворі на діабет займають 5,8 ліжко-днів на особу в рік у порівнянні з одним днем у осіб, нехворих на діабет. Госпіталізація - найголовніший компонент прямих витрат (83%). Витрати, пов'язані зі смертністю, становлять більшу частку непрямих витрат (58 %) [1]. Особи, хворі на діабет, становлять 2,8 % від популяції, а прямі медичні витрати на них складають 5,8 % [1]. В Ізраїлі витрати на лікування самого діабету зменшуються (31 %), витрати ж на лікування його ускладнень зростають (69 %) [1]. У Мексиці витрати на діабет становлять 75 % від усього фінансування охорони здоров'я країни. Вказані витрати вважаються рентабельними при зменшенні захворюваності на 1 % у рік [1]. У Фінляндії витрати на госпіталізацію хворих на ЦД становлять 64 %, на втрату працездатності - 15 %, на медикаменти, амбулаторну допомогу, обладнання і реабілітацію - 17 % [1].

Економія витрат може бути забезпечена завдяки амбулаторній допомозі, навчанню персоналу, хворого, поліпшенню самоконтролю. Значення навчання

хворих важко переоцінити. Так наприклад, одне заняття тривалістю одну годину протягом 2-х днів по догляду за ногами дає змогу зменшити ризик ампутацій на 70 % [20]. Відповідне взуття є важливим фактором зниження ризику розвитку діабетичної виразки та ампутації, що також веде до економії коштів. Нещодавно конгрес США затвердив повернення грошей хворим за подіатричне (ортопедичне) взуття, враховуючи ту величезну економію коштів, яку можна одержати при використанні такого взуття та зниженні ризику виразок діабетичної ступні і ампутації ніг.

У більшості країн світу як профілактика і реабілітація хворих на ЦД, так їх соціальні гарантії і права визначаються на рівні уряду і юридично закріплюються відповідною нормативною базою, чого, на жаль, немає в Україні. Так, наприклад, уряд США на профілактику і реабілітаційну допомогу хворим на ЦД щорічно виділяє з бюджету 16 млн. доларів [21].

Очевидно, що "епідемія" діабету розвивається вже зараз, тому уряди всіх країн повинні провести реформування охорони здоров'я. В теперішній час від діабету страждає щонайменше 130 млн. чоловік. Прогнозується, що до 2010 року кількість хворих на ЦД зросте до 240 млн. [21]. В основному, це збільшення відбудеться за рахунок ІНЦД у високорозвинених країнах. У країнах Латинської Америки кількість вказаних хворих має подвоїтись і становитиме біля 19 млн. чоловік, в Європі - 28 млн., у країнах колишнього СРСР - 14 млн. Особливо великий ріст захворюваності прогнозується у країнах Азії та Африки. Саме тому у 1995 р. у рамках Міжнародної діабетичної федерації створений підрозділ, який займається економікою діабетичного нагляду. Метою його діяльності є:

- встановлення зв'язків з людьми, які працюють над економічними питаннями діабетичної допомоги;
- сприяння співробітництву і дослідженням у галузі економіки діабету;
- оцінка результатів співробітництва та досліджень у цій галузі;
- аналіз інформації про вигідні економічні напрями в галузі допомоги хворим на ЦД;
- розповсюдження інформаційних листів, організація і проведення зборів представників різних діабетичних організацій.

Виходячи з викладеного, епідеміологічні дослідження не є самоціллю. Прогноз захворюваності та розповсюдженості дає можливість планувати підготовку кадрів (ендокринологів та лікарів загальної мережі), розробку діагностичного обладнання, методів визначення вмісту цукру у крові та сечі, планувати витрати бюджету на профілактику і лікування ЦД й відповідно оцінювати ефективність використання коштів.

## Література

1. Health economics in diabetes. The burden of diabetes on patients and society. Novo-Nordisk, 1997. 118 p.
2. Богданович В.Л. Сахарный диабет. Нижний Новгород, 1997. 195 с.
3. Dowse G.K., Zimmet P. The prevalence and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus // In: K.G.M.M. Alberti, R. Mazze (eds.). Research and clinical frontiers in diabetes. Amsterdam: Elsevier, 1989, 37-59.
4. Ramaiya K.L., Kodali R.V., Alberti K.G.M.M. Epidemiology of diabetes in Asians of the Indian subcontinent // Diabetes Metab. Rev. 1990, 6, 125-146.
5. Simmons D., Williams D.R., Powell M.J. Prevalence of diabetes in different regional and religious South Asian communities in Coventry // Diabet. Med., 1992, 9, №5, 428-431.
6. Pozza G., Garancini P., Gallus G. Prevalence and incidence of NIDDM // In: R. Williams, L. Papoz., J. Fuller (eds.). Diabetes in Europe: a monograph on diabetes epidemiology in Europe. Produced as part of the Eurodiab' Concerted Action Programme of the European Community. London: John Libby, 1994, 21-39.

7. Kravchenko V.I., Tronko N.D., Pankiv V.I. et al. Prevalence of the diabetes mellitus and its complication in Ukraine // *Diabet. Res. Clin. Pract.* 1996, **34**, Suppl., 73-78.
8. Кравченко В.І., Чорнобров А.Д., Терещенко В.П. та ін. Деякі підсумки та завдання епідеміологічних досліджень ендокринних захворювань в Україні // *Ендокринологія*. 1996, **1**, № 1, 87-94.
9. Паньків В.І. Цукровий діабет у практиці терапевта. Івано-Франківськ, 1994. 157с.
10. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія сахарного діабета. 1996. 152 с.
11. Тронько Н.Д., Кравченко В.І. Епідеміологія цукрового діабету в Україні // *Діабет і життя*. 1997, № 1, 8-10.
12. Дедов І.І., Сунцов Ю.І., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Епідеміологія інсуліннезалежного сахарного діабета // *Пробл. ендокринології*. 1998, **44**, №2, 47-51.
13. Дедов В.І., Сунцов Ю.І., Кудрякова С.В. і др. О національному реєстрі сахарного діабета: розповсюдженість інсуліннезалежного діабета і його ускладнень (сообщение 1) // *Пробл. ендокринології*. 1996, **42**, № 5, 3-7.
14. Refers M., La Porte R., King H., Tumilento Ja. Trends in the prevalence and incidence of diabetes mellitus in childhood // *World Health Statist. Quart.* 1988, **41**, № 3-4, 175-189.
15. Кравченко В.І. Епідеміологія сахарного діабета, прогноз росту його частоти в Україні і питання профілактики // *Ендокринологія*. К.: Здоров'я, 1991, вип. 21, 46-52.
16. The economics of diabetes and diabetes care. A report of the diabetes health economic study group // *Inter. Diabet. Federation*, 1997. 296 p.
17. Миленкья Т.М., Щербачова Л.Н., Петренкова В.А. і др. Моніторинг діабетическої ретинопатії у дітей с ИЗСД // *Пробл. ендокринології*. 1998, **44**, № 3, 6-9.
18. Costing Diabetes. The case for prevention International Diabetes Federation, 1997. 23 p.
19. Чазова Т.Ю., Мельниченко Г.А. Сахарный діабет і ішеміческа болезнь сердца // *Пробл. ендокринології*. 1998, **44**, № 1, с.54.
20. Guideling for the development of a national programme for diabetes mellitus // WHO Division of Noncommunicable diseases and Health Technology. Geneva, 1991. 69 p.
21. Паул Зиммет. Проблема пандемии сахарного діабета. Австралия, 1996. 6 с.

#### **Епідеміологія і економіка сахарного діабета (мініобзор)**

П.Г.Пруднус, О.В.Северин, \*Н.В.Письменная

*Областной клинический эндокринологический диспансер, 21010 Винница; \*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

В статье изложены результаты изучения эпидемиологических закономерностей развития сахарного діабета, особенностей распространенности и заболеваемости сахарным діабетом I и II типов в мире и в Украине, частоты и причин развития осложнений сахарного діабета. Рассмотрены некоторые экономические аспекты, связанные с высоким уровнем заболеваемости сахарным діабетом и его осложнениями в целом и у лиц работоспособного возраста, в нашей стране и за рубежом. Представлен расчет снижения экономических затрат на больных сахарным діабетом благодаря улучшению эффективности амбулаторной помощи.

**Ключевые слова:** *эпидемиология сахарного діабета, экономика сахарного діабета, распространенность, заболеваемость, осложнения сахарного діабета.*

#### **Epidemiology and economics of diabetes mellitus (minireview)**

P.G. Prudius, O.V. Severin, \*N.V. Pismenna

*Regional Clinical Endocrinological Dispensary, 21010 Vinnitsa; \*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

This article presents the results of study on the development of epidemiological process of diabetes mellitus, peculiarities of prevalence, incidence and causes of type I and type II diabetes mellitus in the world and in the Ukraine in the last years, frequency and causes of diabetes mellitus complications. Some economical aspect related with high level of diabetes mellitus incidence and its complications as a whole and in the able-bodied persons in our country and abroad are described. The authors present a calculation of a decrease in economical expenditures for diabetic patients owing to improvement of the effectiveness of outpatient care.

**Key words:** *epidemiology of diabetes mellitus, economics of diabetes mellitus, prevalence, incidence, complications of diabetes mellitus.*

## ПАТОГЕНЕТИЧНА ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ВТОРИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО СУЛЬФАНІЛАМІДІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

Г.Ф.Генделека

Одеський державний медичний університет, 65100 Одеса, Україна

Похідні сульфанілсечовини займають чільне місце у лікуванні цукрового діабету (ЦД) II типу [1, 2]. Проте після деякого часу успішного використання зникає ефективність сульфаніламідів і розвивається вторинна сульфаніламідна резистентність (ВСР). Клінічний досвід засвідчує, що у деяких хворих на ЦД II типу ВСР розвивається доволі швидко (протягом 1-3 років) з виникненням вторинної інсулінової залежності. При цьому особливого значення набуває питання: чи є це подальшим прогресуванням ЦД II типу з розвитком вторинної інсулінозалежності, чи мова йде про ЦД I типу, перебіг якого з самого початку маскується під ЦД II типу. Визначення типу ЦД на ранніх етапах розвитку хвороби нерідко затруднено, що призводить до призначення неадекватної терапії. Отже, в цьому разі причиною неефективності антидіабетичної терапії може бути її неадекватність типу захворювання. Дотепер вивченню патогенетичних механізмів розвитку ВСР приділялось мало уваги і питання гетерогенності ВСР залишається невирішеним.

Аналізуючи причини розвитку неефективності сульфаніламідів у 81 хворого на ЦД II типу, ми звернули увагу на групу хворих з коротким терміном успішного використання останніх. Ця група була детально обстежена: проведено вивчення інсуліносекреторної функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози і типовано антигени головного комплексу гістосумісності (ГКГ). Для визначення імунореактивного інсуліну (ІРІ) сироватки крові використовували набір реактивів Інституту біохімії АН Білорусі РІА-ІНС-ПГ-<sup>125</sup>I. Вміст інсуліну визначали натще і протягом перорального тесту толерантності до глюкози (ТТГ). Кров брали кожні 30 хв протягом 120 хв. Матеріал опрацьовували статистично за критерієм t Стьюдента. Для визначення антигенів ГКГ I та II класів використовували метод комплементзалежного лімфоцитозолу, запропонований Терасакі та Мак-Клеланд в модифікації Ю.М.Зарецької та співавт. [3]. В якості середньопопуляційних частот антигенів ГКГ у осіб східноєвропейської популяції слугували дані дослідження А.А.Ванічкіна [4]. Також обстежено 25 хворих з вперше діагностованим ЦД I типу та 10 здорових осіб.

З 81 хворого на ЦД II типу, яким була призначена інсулінотерапія у зв'язку з розвитком ВСР, у 11 (13,6%) успішне використання сульфаніламідів було коротким – протягом 2-3 років (табл. 1).

Таблиця 1. Вік хворих, вік манифестації ЦД і його тривалість у осіб з коротким (1-а група) і тривалим (2-а група) терміном ефективною сульфаніламідотерапії (М $\pm$ m)

Група хворих	Кількість	Показники, роки		
		Вік	Вік манифестації ЦД	Тривалість хвороби
1-а	11	42,7 $\pm$ 3,8	40,7 $\pm$ 1,8	2,0 $\pm$ 0,8
2-а	70	55,0 $\pm$ 0,9	45,9 $\pm$ 1,9	9,9 $\pm$ 0,6

Зіставлення середніх показників 1-ої групи з такими ж групи з тривалим збереженням дії сульфаніламідів засвідчило, що якщо вік маніфестації хвороби у них був дещо нижчим ( $P < 0,05$ ), то середній вік був значно меншим, в середньому на 10 років ( $P < 0,01$ ). При вивченні розподілу хворих в залежності від величини жирової тканини в організмі отримані такі дані. У більшості хворих (у 8 із 11) з коротким терміном збереження дії сульфаніламідів маса тіла була нормальною чи нижчою норми. В той же час у 2/3 хворих з ВСР, яка виникла після тривалого успішного лікування, індекс маси тіла (ІМТ) Кетле становив понад  $25 \text{ кг/м}^2$ . Загалом, 1-а група характеризувалась початковою достатньою чутливістю до сульфаніламідів, але потім протягом 1-3 років наступала помітна втрата маси тіла, зменшення працездатності, адинамія навіть за умов нормоглікемії та аглюкозурії. Ці хворі в основному приймали максимальні дози препаратів. Вивчення динаміки ІРІ протягом ТТГ дало такі результати (табл. 2).

Як видно із табл. 2, у здорових людей через 60 хв середній вміст ІРІ зростає більше, ніж у 3 рази порівняно з величинами натще. Через 120 хв відмічалося вірогідне зменшення ІРІ до величин, які перевищували вихідні дані натще. У хворих на ЦД I типу вміст інсуліну натще був вірогідно нижчим ( $P < 0,05$ ), ніж у здорових. Під впливом цукрового навантаження була відсутня будь-яка динаміка вмісту ІРІ через 60 і 120 хв, що свідчило про відсутність ендогенного резерву інсуліну. Рівень ІРІ в осіб з ВСР і коротким терміном успішної терапії, як і вміст ІРІ через 60 і 120 хв після прийому глюкози, практично не відрізнявся від показників хворих на ЦД I типу. У хворих з ВСР, яка виникла після тривалого успішного використання препаратів, вміст ІРІ натще не відрізнявся від такого у здорових ( $P > 0,05$ ). Через 60 хв після прийому глюкози спостерігався майже двократний ріст ІРІ, а через 120 хв він зберігався на більш високих величинах порівняно з показниками тієї ж групи натще.

Таблиця 2. Вміст ІРІ у сироватці крові при проведенні ТТГ ( $M \pm m$ )

Групи обстежених	Кількість	Середній вміст ІРІ, мкОд/мл		
		натще	через 60 хв	через 120 хв
Здорові	10	$13,0 \pm 2,2$	$43,0 \pm 5,1$ $P_1 < 0,001$	$23,6 \pm 3,1$ $P_1 < 0,05$
Хворі на ЦД I типу	15	$7,3 \pm 1,2$ $P < 0,05$	$8,0 \pm 1,5$ $P_1 > 0,05$	$8,5 \pm 1,0$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,001$ $P_4 < 0,001$
Хворі із ВСР з коротким терміном ефективною терапії	11	$8,3 \pm 1,6$ $P > 0,05$	$9,0 \pm 1,8$ $P_1 > 0,05$	$8,7 \pm 1,4$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Хворі ВСР з тривалим терміном ефективною терапії	70	$10,7 \pm 2,3$ $P > 0,05$	$20,6 \pm 0,3$ $P_1 < 0,05$ $P_3 < 0,05$	$15,3 \pm 3,0$ $P_2 > 0,05$ $P_4 < 0,05$

Примітка.

P – порівняно з показниками натще попередньої групи,

$P_1$  – порівняно з показниками натще тієї ж групи,

$P_2$  – порівняно з показниками тієї ж групи через 60 хв,

$P_3$  – порівняно з показниками попередньої групи через 60 хв,

$P_4$  – порівняно з показниками попередньої групи через 120 хв.

Типування антигенів ГКГ показало, що в групі хворих на ЦД I типу і хворих з ВСР з коротким терміном ефективною терапії, частота антигенів II класу  $DR_3$  і  $DR_4$  була вдвічі більшою, ніж у групі хворих з ВСР з тривалим періодом

Таблиця 3. Розподіл антигенів ГКГ серед хворих з коротким, тривалим періодом ефективної терапії та хворих на ЦД I типу

Антигени ГКГ	ЦД I типу	Хворі з ВСР і коротким періодом ефективної терапії	Хворі з ВСР і тривалим періодом ефективної терапії	Частота антигенів в популяції
DR <sub>3</sub> (%)	60,0	54,5	24,2	26,2
DR <sub>4</sub> (%)	46,6	45,5	20,0	19,0

ефективної терапії. Частота цих антигенів в останній групі дорівнювала середньопопуляційній (табл. 3).

Таким чином, вивчення реакції ІРІ на навантаження глюкозою протягом тесту толерантності у групі з коротким періодом ефективної терапії показало, що вона була ідентичною такій у хворих на ЦД I типу. Окрім того, розподіл антигенів II класу ГКГ DR<sub>3</sub> та DR<sub>4</sub> був близьким у хворих на ЦД I типу та осіб з ВСР з коротким періодом успішної терапії, а частота перевищувала середньопопуляційну у 2 рази.

Все вищенаведене дозволяє припустити, що в даному разі мова йде про особливу торпідну форму ЦД I типу, який перебігає під клінічною маскою ЦД II типу. На можливість такого явища звертали увагу деякі автори [5, 6]. Отже, хворі з ВСР є гетерогенною групою і втрату ефективності сульфамідів у осіб з коротким періодом останньої (до 3-х років) можна розцінювати як наслідок неадекватності способу лікування із-за недосконалості методів діагностики типу діабету на ранніх етапах його розвитку.

## Література

1. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Сахароснижающие пероральные препараты и их применение. К., 1997. 108 с.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 319 с.
3. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека. М.: Медицина, 1986. 176 с.
4. Ваничкин А.А. Значение иммунологических и иммуногенетических факторов в развитии эндогенных увеитов: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Одесса, 1983. 24 с.
5. Тихонова Е.П., Левченко Т.П. Патогенетическая гетерогенность инсулинонезависимого сахарного диабета // Эндокринология. К.: Здоров'я, 1986, вып. 16, 19-23.
6. Lohmann D. et al. Langjähriger Verlauf des Typ I unter dem klinischem Bild des Typ II Diabetes mellitus II // Dtsch. Zt. Verdau. Stoffwchrselkr. 1988, 44, 241-244.

## ВПЛИВ СЕЛЕКТИВНОГО ІНГІБИТОРА ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ (ЦОГ-2) МОВАЛІСУ НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТИЧНИХ АРТРОПАТІЙ

В.Л. Орленко

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

За останні десятиліття зросла кількість досліджень, які свідчать, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) поряд з класичними пізніми ускладненнями (мікро-, макроангіопатіями, нейропатіями) спостерігаються ураження суглобів [1-3]. Це ускладнення є одним з маловивчених і маловисвітлених питань клінічної діабетології.

Діабетичні артропатії – це дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів, які спочатку призводять до обмеження рухливості, а потім і до розвитку контрактур. Діабетичні артропатії знижують працездатність хворого, значно погіршують можливості виконання високодиференційованої роботи, часто являються причиною інвалідизації, особливо молодих хворих.

Зміни в кістково-суглобовій системі відносять до досить частих ускладнень ЦД. Так, за даними Montana E. et al. [4], артропатія констатована у 58% хворих на ЦД I типу, а Balci N. et al. [5] зафіксували ураження суглобів у 24% пацієнтів, хворих на ЦД II типу.

Виділяють специфічні ускладнення ЦД: діабетичну остеоартропатію та синдром обмеження рухливості суглобів (ОРС), який виявляється у 42,9% хворих на ЦД I типу і у 37,7% хворих на ЦД II типу [6]; та ті, які не являються наслідком ЦД, але у хворих з цією патологією зустрічаються значно частіше, ніж в загальній популяції. До них відносять: контрактуру Дюпюїтрена, остеопороз, плече-лопатковий періартрит, флексорний теносіновіт, карпальний тунельний синдром, первинний остеоартроз суглобів кистей, гіперостотичний спондиліоз або хвороба Форест'є, пірофосфатна артропатія [1-7].

Дискусійним є питання про патогенез діабетичної артропатії. Припускають, що зміни у суглобах є наслідком метаболічних порушень, характерних для цукрового діабету. У дослідженнях Knoerzer D.V. et al. [8] показано, що цукровий діабет спричиняє різке підсилення біосинтетичної активності фібробластів, що супроводжується відкладанням змінених фібрил колагену.

Хронічна гіперглікемія обумовлює глікозування, а також гіперпродукцію колагенових ланцюгів типу проколагену III пептиду, що призводить до збільшення товщини та щільності білясуглобових сполучнотканинних структур з наступним обмеженням рухливості суглобів.

Глікозування колагену спричиняє і зміни судин за рахунок посилення біосинтезу компонентів базальної мембрани. Одночасно відбувається розбалансування інших елементів міжклітинного матриксу, в тому числі і протеогліканів [9]. Активація поліолового шляху обміну глюкози з утворенням підвищеної кількості сорбітолу та фруктози, які, в свою чергу, сприяють накопиченню рідини у клітині, набряку та розриву мембрани клітини, призводить до посилення змін в структурі та функції білясуглобових тканин [10].

За клінічними проявами діабетичні артропатії нагадують різні ревматологічні синдроми. Характерною особливістю уражень суглобів при цукровому діабеті є те, що в патологічний процес у першу чергу включається периар-

тикулярна сполучна тканина, і тільки в окремих випадках розвиваються вторинні кісткові зміни. Дегенеративно-дистрофічні процеси в тканинах суглобів переважають над запальними, але больовий синдром є основною скаргою у данної групи пацієнтів. Причина цього - реактивний синовіт, який виникає при механічному перевантаженні уражених суглобів [11]. У літературі відсутні конкретні рекомендації щодо лікування діабетичної артропатії, не розроблено ефективних профілактичних заходів. На ранніх етапах розвитку артропатії лікування, в основному, полягає у застосуванні нестероїдних протизапальних засобів. Механізм їх дії зв'язаний з блокуванням циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, продукти якої – простагландини та лейкотрієни являються медіаторами запалення. У 1991 році були відкриті два різні ізоферменти ЦОГ та було показано їх різнобічну дію на синтез простагландинів [12].

Перший ізофермент - ЦОГ-1 (конститутивний) контролює синтез простагландинів, які регулюють цілісність слизової оболонки шлунка, функцію тромбоцитів, нирковий кровообіг. Другий ізофермент – ЦОГ-2 (індукований) бере участь у синтезі простагландинів при запаленні. В нормі ЦОГ-2 присутній в клітинах у дуже низькій концентрації, на тлі запалення його рівень різко підвищується. Найсильнішими індикаторами ЦОГ-2 є: інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин, тромбоцитарний фактор росту та ін., тобто біологічно активні речовини, які беруть участь у виникненні запалення. Недавно створені нові типи нестероїдних протизапальних засобів, які селективно блокують ЦОГ-2, маючи високу протизапальну і мінімальну побічну дію. До препаратів цієї генерації відносять: месулід, моваліс, набуметон, етаділак [13]. У хворих на цукровий діабет, ускладнений артропатіями, ці препарати дотепер не застосовувались, а використовувались широко відомі нестероїдні протизапальні засоби (ібупрофен, індометацин, диклофенак та ін.), які однаковою мірою блокують як ЦОГ-2, так і ЦОГ-1. Це обмежувало використання цієї групи препаратів у хворих на цукровий діабет, що було зв'язано з їх негативною побічною дією: токсичним впливом на нирки та слизову оболонку шлунка.

Метою нашого дослідження було вивчення дії селективного інгібітора ЦОГ-2 – мовалісу (Boeinger Ingelheim, Австрія) на перебіг діабетичної артропатії.

В основну групу (ОГ) увійшли 22 хворих на цукровий діабет, ускладнений артропатіями (13 жінок, 9 чоловіків віком від 16 до 68 років, з тривалістю захворювання від 4 до 32 років), які отримували моваліс в дозі 7,5 мг один раз на добу після сніданку. Контрольну групу (КГ) склали 19 хворих на цукровий діабет, ускладнений артропатіями (11 жінок, 8 чоловіків віком від 20 до 59 років, з тривалістю захворювання від 7 до 40 років), які отримували ібупрофен в дозі 20 мг тричі на добу після їжі. Обстеження хворих проводилось двічі: до початку лікування та після приймання препаратів протягом 14 днів.

Наявність та ступінь вираженості синдрому обмеження рухливості суглобів оцінювалась за методикою Rosenbloom A. [14]. Хворим пропонувалось скласти долоні одна до одної на всьому протязі. При наявності ОРС пальці не можуть прилягати один до одного, визначаються симетричні контрактури, які розповсюджуються на один чи декілька суглобів кисті, рідше - на суглоби кінцівок (ліктьові, колінні, кульшові), шийного відділу хребта (мал. 1).

Ступінь ОРС оцінювали за стадіями:

I стадія – ураження міжфалангових суглобів менше ніж на трьох пальцях кисті без інших відхилень;

II стадія – ураження міжфалангових суглобів більше ніж на трьох пальцях кисті, ураження будь-якої кількості суглобів пальців рук плюс ураження інших суглобів (кінцівок, хребта);

III стадія – ураження, характерне для другої стадії, плюс фіброзні зміни долонного апоневрозу (контрактура Дюпюїтрена).



а



б



в

Мал. 1. Синдром обмеження рухливості суглобів: II стадія (а), III стадія (б), контрактура Дюпюїтрена (в).

Ступінь метаболічного контролю оцінювали за рівнем глікозованого гемоглобіну HbA<sub>1c</sub> калориметричним методом.

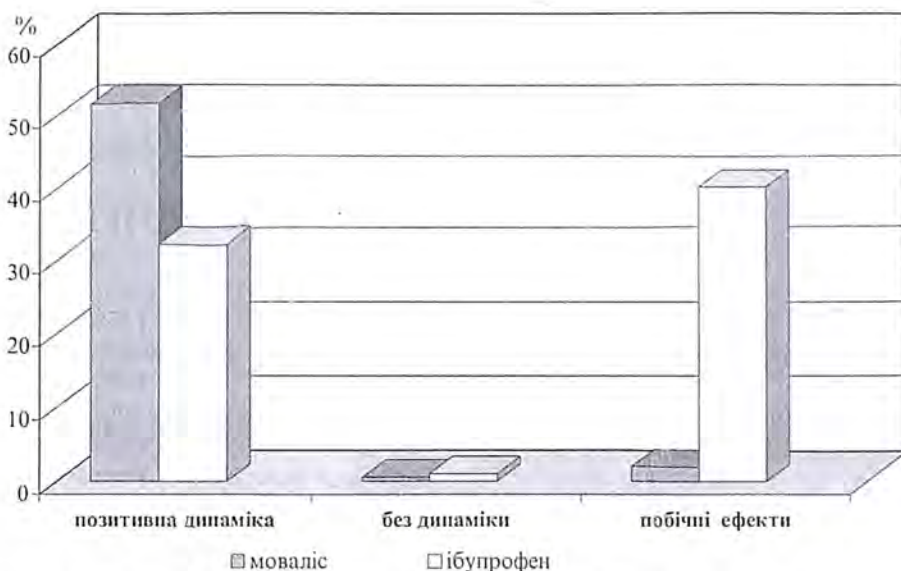
Стан суглобів та ефективність терапії оцінювали за наступними показниками: інтенсивність больового синдрому (візуальна шкала болю на основі десятибальної системи); больовий, суглобовий і запальний індекси (в балах), об'єм рухів в суглобах (в градусах), число уражених суглобів, функціональні можливості хворого за даними Стенфордської анкети (в балах) [13].

При статистичній обробці результатів використовували методи варіаційної статистики з обчисленням критерія t Стюдента. Статистично вірогідною вважали різницю показників при  $P < 0,05$ .

Синдром обмеження рухливості суглобів виявлений у всіх обстежених хворих (в основній групі: I стадія ОРС - у 5 хворих, II - у 10 хворих, III - у 7 хворих; в контрольній групі: I стадія ОРС - у 3 хворих, II - у 12 хворих, III - у 4 хворих).

Глікозований гемоглобін на момент обстеження хворих складав  $9,2 \pm 0,11\%$  - в КГ і  $9,8 \pm 0,09\%$  - в ОГ ( $P > 0,05$ ).

Під впливом лікування стан хворих поліпшився, інтенсивність больового синдрому зменшилась, збільшилися функціональні можливості опорно-рухового апарату в цілому, проте у хворих різних груп вираженість цих змін була не однаковою (мал. 2).



Мал. 2. Вплив ібупрофену та мовалісу на перебіг діабетичних артропатій.

До початку лікування рівень больового синдрому у двох групах був приблизно рівним: в ОГ -  $7,04 \pm 0,26$ , в КГ -  $7,36 \pm 0,32$  балів ( $P > 0,05$ ), тоді як після лікування більш виражене зменшення больового синдрому відмічалось в ОГ -  $3,45 \pm 0,24$  (в КГ -  $5,12 \pm 1,13$ ) балів ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, оцінюючи результати проведеної терапії в плані анальгезії, можна вважати, що максимальний лікувальний ефект був досягнутий в ОГ, де хворі отримували моваліс.

Динаміка кількості запалених суглобів під час лікування в прямій залежності зв'язана з протизапальною активністю того чи іншого медикаменту. Тому визначення кількості запалених суглобів до і після лікування дозволяє порівняти різні препарати в плані їх протизапальної ефективності.

Після проведеної терапії спостерігалось зменшення числа уражених суглобів: в КГ - з  $6,25 \pm 0,85$  до  $4,2 \pm 0,92$  ( $P < 0,05$ ), в ОГ - з  $8,25 \pm 2,71$  до  $4,02 \pm 2,62$  ( $P < 0,001$ ). Ці дані свідчать, що в обох групах спостерігалась позитивна динаміка, але максимальний ефект був у групі, де хворі отримували моваліс, там ліквідація запального процесу була в трьох і більше суглобах, тоді як під дією ібупрофену - в 1-2 суглобах.

Об'єм рухів в суглобах, його зменшення у порівнянні з стандартними величинами характеризує тяжкість захворювання. Збільшення об'єму рухів суглобів під впливом лікування відображає ефективність останнього. Встановлено, що поліпшення об'єму рухів спостерігалось як в КГ - з  $44,8 \pm 3,4^\circ$  до  $62,9 \pm 2,3^\circ$  ( $P < 0,05$ ), так і в ОГ - з  $47,9 \pm 2,6^\circ$  до  $76,4 \pm 2,1^\circ$  ( $P < 0,01$ ).

Клініко-функціональні критерії дозволяють об'єктивізувати можливості хворих при виконанні фізичних дій в процесі життєдіяльності. При заповненні Стенфордської анкети, всі хворі відмічали поліпшення своїх функціональних можливостей, про що свідчить зменшення показників (в балах) цієї анкети: в КГ - з  $33,3 \pm 2,8$  до  $25,2 \pm 2,9$  ( $P < 0,05$ ), в ОГ - з  $39,8 \pm 3,6$  до  $12,7 \pm 1,6$  ( $P < 0,01$ ).

При прийомі ібупрофену 8 хворих скаржились на болі в епігастрії, а при прийомі мовалісу тільки один, що свідчить про його мінімальну побічну дію.

## Висновки

1. Ібупрофен та моваліс позитивно впливають на перебіг діабетичних артропатій (зменшується інтенсивність больового синдрому, кількість запалених суглобів, збільшується об'єм рухів та зменшується об'єм уражених суглобів, збільшуються функціональні можливості хворого), але ефективність моваліса значно вища у порівнянні з ібупрофеном.

2. Моваліс має суттєво меншу побічну дію на шлунково-кишковий тракт, ніж ібупрофен.

3. Моваліс рекомендується як препарат вибору у хворих на ЦД, ускладнений артропатіями.

## Література

1. Ремизов О.В., Кураева Т.Л. Поражение опорно-двигательной системы у детей, больных сахарным диабетом // *Новости науки и техники: Рефер. сб. Серия медицина, вып. Клиническая эндокринология.* М., 1998, № 11, 1-16.
2. Roverano S., Paira S., Panario R. et al. Syndrome of limited joint mobility in diabetic patients // *Clin. Rheumatology.* 1994, 13, N3, 545-546.
3. Rothschild B.M. Diabetes and arthritis // *Compr. Ther.* 1994, 20, N 6, 347-350.
4. Montana E., Rozadilla A., Nolla G. et al. Microalbuminuria is associated with limited joint mobility in type I diabetes mellitus // *Ann. Rheumatological Disease.* 1995, 54, N 7, 582-586.
5. Balci N; Balci MK; Tuzuner S. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: Association with diabetic complications // *J. Diabetes and its Complications.* 1999, 13, N 3, 135-140.
6. Rosenbloom A.L., Silverstein J.H. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus // *Endocrin. Metabol. Clin. N. Amer.* 1996, 25, N 2, 473-483.
7. Chammas M., Bousquet P., Renard E. et al. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger and diabetes mellitus // *J. Hand Surg.* 1995, 20, N 1, 109-114.
8. Knoerzer D.B., Donovan M.G., Schwartz B.D., Menglegaw L.J. Clinical and histological assesment of collagen-induced arthritis progression in the diabetes-resistant BB/W or rat // *Toxicologic Pathology.* 1997, 5, N 1, 13-19.
9. Monnier V.M., Glomb M., Elgawish A., Sell D.R. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes // *Diabetes.* 1996, 45, N 3, 867-872.
10. Carreira P.E., Reino F.J., Lledo G. Limited joint mobility in juvenile onset diabetes mellitus: Association with HLA antigens and microvascular complications // *Arthritis and Rheumatism.* 1996, 39, N9, p. 1259.
11. Ремизов О.В., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и др. Клинические особенности поражений опорно-двигательной системы у детей при сахарном диабете // *Остеопороз и остеопатии.* 1999, № 1, 6-12.
12. Гришина Е.И. Новый нестероидный противовоспалительный препарат мелоксикам в лечении ревматоидного артрита // *Врач. дело.* 1997, №2, 19-20.
13. Корж А.А., Коваленко В.Н., Корж Н.А. и др. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы: Справочник в 8-кн. Кн. 3: Артриты. Харьков: Основа, 1998. 149 с.
14. Rosenbloom A. Limited joint mobility in insulin dependent childhood diabetes // *Eur. J. Pediatr.* 1990, 149, 380-388.

## ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЧЕННЯ АЛЬДОСТЕРОНУ ТА ФОСФОРИЛЮВАННЯ БІЛКІВ В КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ МОРСЬКИХ СВИНОК ВІД КОНЦЕНТРАЦІЇ $K^+$ У СЕРЕДОВИЩІ. ЕФЕКТ НИЗЬКИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ

*В.М. Пушкарьов, М.Д. Тронько, Н.М. Костюченко, О.С. Мікоша*

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

Зараз загально визнано, що ангіотензин II, іони  $K^+$  і кортикотропін є основними регуляторами біосинтезу альдостерону [1]. Механізми перенесення сигналів цих агоністів при активації синтезу альдостерону досліджуються в багатьох лабораторіях. Ефект підвищених концентрацій іонів калію в адренкортикоцитах реалізується за участю різних месенджерних систем, що взаємодіють між собою. В результаті відбувається активація протеїнкіназ, фосфорилування та дефосфорилування клітинних білків, що обумовлює кінець кінцем фізіологічну відповідь клітини. У передачі активуючого сигналу іонів калію в адренкортикальних клітинах можуть брати участь цАМФ-залежна протеїнкіназа [2, 3],  $Ca^{2+}$ /кальмодулін-залежна протеїнкіназа [4, 5],  $Ca^{2+}$ /фосфоліпід-залежна протеїнкіназа С [3]. Встановлена надзвичайно велика роль  $Ca^{2+}$  у активації стероїдогенезу усіма згаданими агоністами [4, 6, 7].

Практично не вивчалась регуляція секреції альдостерону при зниженні концентрації калію в крові та інкубаційному середовищі. Концентрація альдостерону у плазмі знижується при гіпокаліємії, яка викликана адреналіном [8]. Зниження концентрації калію в інкубаційному середовищі з 3,5 до 0-1 мМ, як і підвищення її до 8,5 мМ, призводить до посилення включення мічених попередників у білки та в РНК [9], хоча фізіологічне значення цієї перебудови поки що невідоме.

В даній роботі досліджувався вплив знижених, відносно фізіологічної, концентрацій калію на фосфорилування білків та мічення альдостерону в тканині кори надниркових залоз морських свинок в порівнянні з ефектом підвищених концентрацій іона.

### Матеріали і методи

Досліди проводили на клітинах та зрізах кори надниркових залоз самців морських свинок, які важили 250-350 г. Тварин декапітували постійно між 10 та 11 год ранку під ефірним наркозом. Для одержання диспергованих клітин кори надниркових залоз демедульовану та подрібнену тканину інкубували з колагеназою (0,25 мг/мл), як це описано раніше [10]. Адренкортикоцити очищали в ступінчастому (0, 15, 60 %) градієнті перколу.

Для визначення фосфорилування білків клітини ( $5 \times 10^5$ ) інкубували в 1 мл Кребс-Рінгер фосфатного буфера, що містив 20 мМ HEPES (рН 7,4) (КРФБ) з  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$  (0,02 МБк/мл) при різних концентраціях калію протягом 15 хв. Частина проб містила стауроспорин (кінцева концентрація 10 нМ), рутенівий червоний (150 нМ), або хлорпромазин (50 мкМ). Клітини руйнували заморожуванням-розмерзанням, осаджували білки 7 % трихлороцтовою кислотою (ТХО), осад переносили на фільтри GF/C, послідовно промивали їх 7 % ТХО, що містила 1 % пірофосфату натрію, та етанолом і рахували радіоактивність в стандартному толуольному сцинтиляторі в лічильнику Beckman LS-5000.

Мічення альдостерону вивчали на зрізах товщиною  $\sim 0,6$  мм, які передінкубували в 1 мл КРФБ з попередником синтезу стероїдів  $^3\text{H}$ -холестерином (2,5 МБк на пробу) протягом 30 хв при 37 °С, після чого у середовище вносили KCl до відповідних концентрацій і інкубацію про-

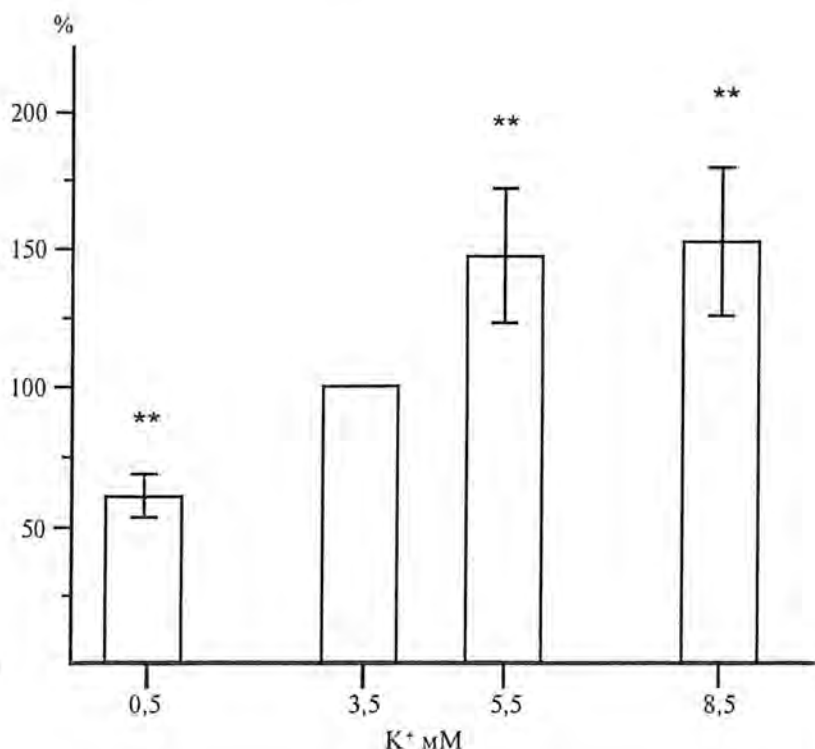
довжували ще 25 хв. Після інкубації проби швидко охолоджували, зрізи гомогенізували у 2 мл буфера. Стероїди екстрагували хлороформом. Перед хроматографуванням у проби вносили стабільний альдостерон. Розділення стероїдів здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol UV<sub>254</sub>. Хроматографування проводили в двох напрямках, використовуючи системи розчинників: хлороформ - етанол (97:3) та бензол - ацетон (65:35). Альдостерон знімали з пластин, переносили у флакони з сцинтиляційною рідиною ЖС-8 і рахували радіоактивність. Включення радіоактивних попередників відносили до 1 мг інкубованої тканини.

Всі солі, HCl, NaOH - кваліфікації о.с.ч. та ч.д.а. фірми "Merk" (Німеччина), колагеназа та рутенівий червоний - "Fluka" (Швейцарія), HEPES, БСА (V фракція, вміст жирних кислот менше 0,1%), - "Serva" (Німеччина), перкол - "Pharmacia-LKB" (Швеція), стауроспорин - "Sigma" (США). Решта реактивів вітчизняного виробництва. Всі розчинники додатково очищували перегонкою.

Статистичну обробку даних проводили за t критерієм Стьюдента та згідно з непараметричним критерієм U Вілкоксона-Манна-Уїтні [11].

## Результати та їх обговорення

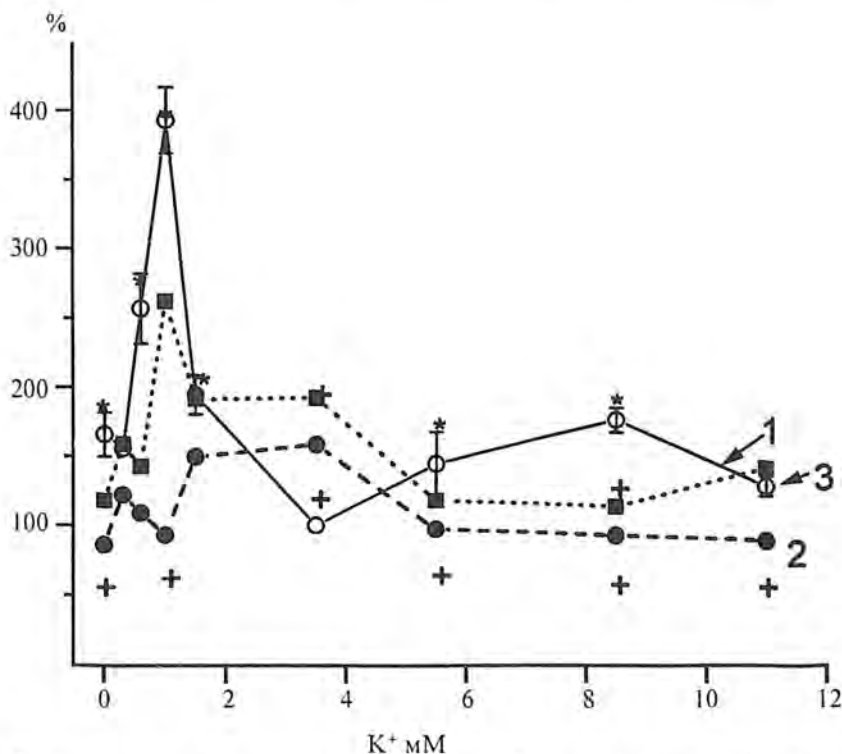
Результати дослідів з вивчення мічення альдостерону, представлені на мал. 1, демонструють пряму залежність включення міченого попередника від концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі. Уваги заслуговує факт зниження мічення альдостерону при концентрації калію, що нижча від фізіологічної (3,5 мМ). Прослідкувати зміни вмісту альдостерону в клітинах надниркових залоз по масі при короткотерміновій інкубації досить важко, тому вивчення мічення стероїдів використано як підхід, що дозволяє визначити напрямок процесу. З даних мал. 1 випливає, що при концентрації калію нижчій від фізіологічної відбувається пригнічення включення мітки в гормон, що може, в свою чергу, свідчити і про гальмування його утворення.



Мал. 1. Залежність включення мітки [<sup>3</sup>H]-холестерину в альдостерон від концентрації K<sup>+</sup> в інкубаційному середовищі. 100 % - мічення у середовищі, що містить 3,5 мМ K<sup>+</sup> (n= 6, M±SE). \*\* - вірогідна різниця (P<0,01) між значенням даної точки і значенням точки 3,5 мМ K<sup>+</sup>.

Раніше нами було показано, що при підвищенні концентрації калію в середовищі до 5-11 мМ сумарне фосфорилування клітинних білків зростає [3]. При низьких концентраціях калію в інкубаційному середовищі включення міченого фосфату в білки також значною мірою зростає, причому амплітуда зростання навіть більша, ніж при підвищених концентраціях калію (мал. 2, крива 1). Інгібітор протеїнкінази С стауроспорин (мал. 2, крива 2) та рутенієвий червоний, який блокує вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинного пулу [12] (не показано), знижують фосфорилування білків як при низьких, так і при високих концентраціях калію. Інгібітор кальмодуліну хлорпромазин пригнічує мічення білків фосфором тільки при високих концентраціях калію (мал. 2, крива 3). Це може свідчити, що посилення фосфорилування білків при низьких та високих концентраціях калію здійснюється різними механізмами. Ефект високих концентрацій калію опосередковується за участю  $\text{Ca}^{2+}$  та кальмодулін-залежної протеїнкінази, тоді як при низькій концентрації  $\text{K}^+$  активація фосфорилування не потребує участі  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулінової кінази. Активація фосфорилування при низькій концентрації калію та її гальмування стауроспорином може свідчити про участь протеїнкінази С у пригніченні синтезу альдостерону в цих умовах. Більшість дослідників вважає, що ця кіназа знижує продукцію гормону при її активації агоністами [13-15]. Отже, інтенсивне фосфорилування білків при низьких концентраціях калію, ймовірно, відображає активацію гальмівних механізмів синтезу альдостерону.

Таким чином, реакцію адренкортикоцита на іони калію в залежності від їх концентрації можна умовно розділити на 3 типи. 1. Базальний синтез альдостерону при концентрації калію близькій до фізіологічної (3-4 мМ). 2. По-



Мал. 2. Залежність включення міченого фосфату у білки адренкортикоцитів морських свинок від концентрації  $\text{K}^+$  у інкубаційному середовищі: 1 - контроль, 100 % - мічення у середовищі, що містить 3,5 мМ  $\text{K}^+$ ; 2 - стауроспорин; 3 - хлорпромазин ( $n = 9$ , крива 1 та  $n = 3$ , криві 2 і 3). Крива 1 -  $M \pm SE$ . \* - вірогідна різниця ( $P < 0,05$ ) між значенням даної точки і значенням точки 3,5 мМ  $\text{K}^+$ ; + - вірогідна різниця ( $P < 0,05$ ) між значенням даної точки і значенням відповідної точки на контрольній кривій (1).

силення біосинтезу гормону при підвищених концентраціях іона - 5-11 мМ. 3. Гальмування гормонотезу при концентраціях калію нижчих від фізіологічної. Важливо відмітити, що реалізація всіх вказаних типів реакції клітини на калій потребує включення певних біохімічних механізмів. Відповідь на питання, чи є ці механізми спільними у всіх трьох випадках, чи вони відрізняються і наскільки, дадуть подальші дослідження.

## Література

1. Foster R.H., MacFarlane C.H., Bustamante M.O. Recent progress in understanding aldosterone secretion // *Gen. Pharmacol.* 1997, **28**, N 5, 647-651.
2. Hyatt P.J., Tait J.F., Tait S.A.S. The mechanism of the effect of  $K^+$  on the steroidogenesis of rat zona glomerulosa cells of the adrenal cortex: role of cyclic AMP // *Proc. R. Soc. Lond.* 1986, **B 227**, N 1, 21-42.
3. Pushkarev V.M., Mikosha A.S. The participation of cAMP and protein kinase C in the regulation of aldosterone biosynthesis by potassium // *Biomed. Sci.* 1991, **2**, N 2, 135-139.
4. Pezzi V., Clark B.J., Ando S. et al. Role of calmodulin-dependent protein kinase II in the acute stimulation of aldosterone production // *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 1996, **58**, N 4, 417-424.
5. Ganguly A., Li L., Haxton M. Inhibition of angiotensin II- and potassium-mediated aldosterone secretion by KN-62 suggests involvement of  $Ca^{2+}$ -calmodulin dependent protein kinase II in aldosterone secretion // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995, **209**, N 3, 916-920.
6. Rossier M.F., Burnay M.M., Maturana A., Capponi A.M. Duality of the voltage-dependent calcium influx in adrenal glomerulosa cells // *Endocr. Res.* 1998, **24**, N 3-4, 443-447.
7. Cherradi N., Rossier M.F., Vallotton M.B., Capponi A.M. Calcium stimulates intramitochondrial cholesterol transfer in bovine adrenal glomerulosa cells // *J. Biol. Chem.* 1996, **271**, N 42, 25971-25975.
8. Kolloch R.E., Kruse H.J., Friedrich R. et al. Role of epinephrine-induced hypokalemia in the regulation of renin and aldosterone in humans // *J. Lab. Clin. Med.* 1996, **127**, N 1, 50-56.
9. Пушкар'ов В.М. Вплив різних концентрацій  $K^+$  на синтез білка та РНК у корі надниркових залоз морських свинок. Ефект низьких концентрацій // *Ендокринологія.* 1999, **4**, N 1, 55-60.
10. Тронько Н.Д., Пушкар'ев В.М., Богданова Т.И. и др. Получение и фракционирование в градиенте перколла клеток коры надпочечников морских свинок и характеристика их функционального состояния // *Физиол. журн.* 1989, **35**, N 4, 52-61.
11. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: Медицина, 1969. 30 с.
12. Szabadkai G., Varnai P., Enyedi P. Selective inhibition of potassium-stimulated rat adrenal glomerulosa cells by ruthenium red // *Biochem. Pharmacol.* 1999, **57**, N 2, 209-218.
13. Hajnoczky G., Varnai P., Buday L. et al. The role of protein kinase-C in control of aldosterone production by rat adrenal glomerulosa cells: activation of protein kinase-C by stimulation with potassium // *Endocrinology.* 1992, **130**, N 4, 2230-2236.
14. Nakano S., Carvallo P., Rocco S., Aguilera G. Role of protein kinase C on the steroidogenic effect of angiotensin II in the rat adrenal glomerulosa cell // *Endocrinology.* 1990, **126**, N 1, 125-133.
15. Ivesmaki V., Voutilainen R. Interaction of phorbol ester and adrenocorticotropin in the regulation of steroidogenic P450 genes in human fetal and adult adrenal cell cultures // *Endocrinology.* 1991, **128**, N 3, 1450-1458.

## ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Я.І.Василюк

Івано-Франківська державна медична академія, 76000 Івано-Франківськ, Україна

Цукровий діабет є одним з найпоширеніших захворювань ендокринної патології. Щороку його частота збільшується, особливо в індустріально розвинутих країнах. За даними ВООЗ, кількість хворих діабетом за кожне десятиріччя збільшується у 4 рази. Він є однією з основних причин інвалідності і смертності населення після 45 років [1].

Причиною цукрового діабету вважається абсолютна чи відносна недостатність інсуліну у крові в результаті порушення функції  $\beta$ -клітин, підвищення вироблення глюкози печінкою і периферичної інсулінорезистентності із зміною вуглеводного, жирового та білкового обміну в організмі. Продовжується пошук найбільш ефективних методів лікування, проте, радикальних успіхів у їх вирішенні ще не досягнуто [2]. За останні десятиріччя до численних методів долучилось хірургічне лікування, зокрема пересадка органу або культури  $\beta$ -клітин підшлункової залози [3-5]. Різноманітні спроби хірургічної корекції вуглеводного обміну в експерименті є однією з багатьох гілок вивчення цієї глобальної проблеми в ендокринології [6].

На експериментальній базі Івано-Франківської державної медичної академії проведено дослідження можливості хірургічного лікування алоксанового діабету у білих щурів та діабету, спричиненого тотальною панкреатектомією у білих щурів та собак.

### Матеріали і методи

*Методика одержання фрагментів ембріональної підшлункової залози (ФЕПЗ).* В стерильних умовах видаляють підшлункову залозу 18-20-денних ембріонів білих щурів лінії Вістар і промивають при 4 °С гепаринізованим розчином Рінгер-лактату з додаванням трипсину, контрикалу і лінкоміцину (гентаміцину). Потім 1-2 хв механічно подрібнюють на фрагменти розміром  $0,6 \pm 0,35 \text{ мм}^3$  в охолодженому до 4 °С розчині Хенкса. Подрібнену тканинну суміш ФЕПЗ тричі відмивають у стерильному гепаринізованому розчині Хенкса від залишків сполучної тканини. Одержану завязь мікрофрагментів набирають у шприц з голкою для спинномозкової пункції і виконують ало- чи ксенотрансплантацію. Тривалість холодової ішемії трансплантату триває  $12 \pm 4,5$  хв. Кількість донорського матеріалу в залежності від маси тіла реципієнта складає для одного дорослого щура  $1,8 \pm 0,5$  підшлункових залоз донорів-ембріонів, а для собаки –  $10 \pm 3,5$  [7].

Реципієнтами служили 60 білих щурів-самців лінії Вістар, яким експериментальний цукровий діабет спричинено введенням 5% розчину алоксангідрату доочередивно в дозі 20 мг на 100 г маси тіла. Попередньо, протягом доби тварини голодували, а після ін'єкції алоксангідрату їх утримували на звичайному раціоні. Після введення алоксангідрату в наступний день тваринам вводили підшкірно простий інсулін у поєднанні з пролонгованим – суспензією цинк-інсуліну або "Lente" (Данія) протягом 7-ми діб в дозі 2 Од/кг маси тіла під контролем рівня глюкози в крові ортотолуїдиновим методом, і в сечі – індикаторними смужками "Глюкотест". Оцінювали ознаки загального стану досліджуваних тварин (активність, поведінка, рухливість, маса тіла, апетит, стан шерсті та ін.).

*Панкреатектомія* у 8 собак-самців проводилася згідно методики Ю.М.Лопухіна [8], а у 18 щурів лінії Вістар – за методикою В.Д.Чуракаєва [9]. У собак використовували тіопенталовий наркоз, а у щурів – ефірний і етаміналовий. Евтаназію виконували шляхом надмірного передозування тіопенталу натрію або гексеналу. На 7-му добу експерименту 6-ти собакам після панкреатектомії провели ксенотрансплантацію ФЕПЗ (відповідно по 2 тварини) і 15-ти щурам – алотрансплантацію ФЕПЗ (відповідно по 5 тварин): в підшкірну жирову основу, прямиий м'яз

живота та перев'язаний сім'явиносний канал з метою можливого захисту донорського матеріалу від імунної агресії гематотестикулярним бар'єром. Щурів з алоксановим діабетом поділили на 5 груп: контрольна і 4 дослідних (по 12 тварин в кожній). Контрольній продовжували вводити інсулін під контролем рівня глікемії, а дослідним групам на 7-му добу пересаджували ФЕПЗ: першій – в підшкірну основу живота, другій – доочеревинно, третій – в прямий м'яз живота та четвертій – у сім'явиносний канал.

## Результати

В перші дні експериментального цукрового діабету тварини ставали мляві, сонливі, відмічалась втрата апетиту, випадіння шерсті, надмірна полідипсія (споживання рідини) і поліурія, зниження агресивності і реакцій на зовнішні подразники (спалах світла, звукові шуми), різкий спад маси тіла (на  $6,4 \pm 3,2\%$  за добу). Без введення інсуліну піддослідні тварини гинули у перші 2-3 доби при вмісті глюкози у крові  $55,5 \pm 10,2$  ммоль/л і у сечі –  $44 \pm 10,4$  г/л. Протягом трьох місяців експерименту у 4-х білих лабораторних щурів контрольної групи настало спонтанне одужування, у 8-ми - після припинення інсулінотерапії розвивалась гіперглікемія ( $25,6 \pm 7,8$  ммоль/л) і вони загинули. У тварин дослідних груп на 4-ий день після пересадки посилювалась рухова активність, знижувалась поліурія і поліпшувався апетит. Вони помітно набирали масу і через 3 міс мало чим відрізнялися від здорових щурів. Рівень глікемії становив  $12,7 \pm 2,4$  ммоль/л, а глюкозурії -  $6 \pm 2,5$  г/л (таблиця).

Після панкреатектомії щури гинули через 1-3 дні. Введення інсуліну чи алотрансплантація фрагментів ембріональної підшлункової залози попереджували їхню загибель, проте збільшення маси тіла не відмічалось. Рівень глюкози у крові становив  $13,5 \pm 3,4$  ммоль/л, а у сечі –  $10,2 \pm 5,8$  г/л, зменшувалась полідипсія і поліурія, тварини ставали активнішими. Через 4 міс експеримен-

Таблиця. Рівень глюкози у крові (ммоль/л) білих щурів з алоксановим діабетом після трансплантації мікрофрагментів ембріональної підшлункової залози (у кожній групі n=12)

Період дослідження	Групи				
	Контрольна	Перша	Друга	Третя	Четверта
Перша доба алоксанового цукрового діабету	$53,3 \pm 12,2$	$51,4 \pm 11,2$	$55,1 \pm 10,2$	$52,3 \pm 12,4$	$50,1 \pm 14,3$
Перша доба після введення інсуліну (2-3 Од/кг)	$17,6 \pm 4,5$	$18,4 \pm 5,6$	$17,1 \pm 4,8$	$17,7 \pm 2,4$	$16,8 \pm 3,2$
Перший тиждень після трансплантації (інсулін до 0,5-1 Од/кг)	$15,1 \pm 4,3$	$15,2 \pm 2,8$	$14,8 \pm 3,6$	$15,4 \pm 5,2$	$15,6 \pm 4,1$
Четвертий тиждень після трансплантації (інсулін відмінено)	$15,4 \pm 4,9$	$16,3 \pm 3,1$	$14,6 \pm 3,7$	$15,1 \pm 4,8$	$15,0 \pm 3,2$
Другий місяць після трансплантації	$14,8 \pm 5,2$	$14,2 \pm 4,6$	$15,0 \pm 5,2$	$13,8 \pm 4,3$	$14,0 \pm 5,6$
Третій місяць після трансплантації	$11,2 \pm 3,7$	$12,4 \pm 2,2$	$10,7 \pm 1,8$	$13,1 \pm 3,2$	$12,1 \pm 1,6$
Четвертий місяць після трансплантації	$9,2 \pm 2,1$	$10,5 \pm 2,2$	$9,8 \pm 1,7$	$12,2 \pm 2,2$	$9,8 \pm 2,8$

*Примітка.* У нормі в здорових тварин рівень цукру в крові становить  $6,8 \pm 1,8$  ммоль/л. Контрольна група - тварини з алоксановим діабетом на тлі інсулінотерапії протягом трьох місяців спонтанно одужують; перша група - трансплантація тваринам проведена підшкірно; друга група - доочеревинно; третя група - дом'язево; четверта група - в просвіт сім'явиносного каналу.

ту тварини після трансплантації залишилися живими і рівень глікемії у них становив  $8,2 \pm 1,2$  ммоль/л, а глюкозурії –  $1,4 \pm 0,8$  г/л.

У панкреатектомованих собак після операції спостерігались загальмовані реакції на світло і звукові подразнення, підвищувався больовий поріг чутливості, вираженими були полідипсія і поліурія з гіперглікемією ( $34,4 \pm 5,2$  ммоль/л) і глюкозурією ( $36 \pm 4,5$  г/л). Для попередження загибелі тварин їм проводилась адекватна інсулінотерапія з наступною ксенотрансплантацією ФЕПЗ. Через тиждень після пересадки гіперглікемія значно знизилась, що дало змогу зменшити дозу інсуліну і в окремих випадках відмінити його. Показники глікемії становили  $12,9 \pm 3,8$  ммоль/л, а глюкозурії –  $9 \pm 3,5$  г/л і утримувались на такому рівні до 3-х міс експерименту. На 4-ий міс спостереження у собак з ксенотрансплантацією ФЕПЗ підшкірно і внутрішньом'язево спостерігалось повернення ознак цукрового діабету, цукор крові підвищився до  $19,4 \pm 1,2$  ммоль/л при глюкозурії  $22 \pm 4,8$  г/л, що вимагало додаткового введення інсуліну. Проте у двох собак, яким ксенотрансплантація ФЕПЗ здійснена у сім'явиносний канал, цукор крові знизився до  $7,66 \pm 1,24$  ммоль/л і на цьому рівні утримувався до 6-ти міс при глюкозурії  $2,0 \pm 0,5$  г/л. На кінець 6-го міс собаки загинули від панкреатичної недостатності і високих доз інсуліну.

## Обговорення результатів

У щурів з алоксановим діабетом, яким проведена алотрансплантація у підшкірну жирову основу, доочеревинно і у сім'явиносний канал, компенсація діабету наступала через 1,5-2 тиж і це дозволило повністю відмінити введення інсуліну. У 8 тварин контрольної групи припинення інсулінотерапії спричинило відновлення гіперглікемії. Ослаблення симптомів діабету у піддослідних групах тварин відмічено через 4-міс спостереження, що призводило до їх видужування. Схожість результатів пересадки в досліджених групах, можливо, пояснюється виділенням інсуліну із  $\beta$ -клітин фрагментів донорської підшлункової залози або підшлункової залози реципієнта.

У панкреатектомованих щурів після пересадки наступала компенсація цукрового діабету. Це підтверджує, що в дослідних групах тварин алотрансплантація ФЕПЗ дала можливість, певною мірою, попередити прогресування експериментального цукрового діабету і навіть при припиненні інсулінотерапії гіперглікемія, що становила  $13,5 \pm 3,4$  ммоль/л, не призводила до їх загибелі. Схожість результатів пересадки в цих групах, можливо, пояснюється виділенням інсуліну із  $\beta$ -клітин ФЕПЗ або підшлункових залоз реципієнтів-щурів, які крім основної частини залози мають додаткові фрагменти, що розміщені на брижі тонкого кишечника [9].

У 6-ти собак ксенотрансплантацією ФЕПЗ, певною мірою, вдалося компенсувати перебіг експериментального цукрового діабету протягом 3-х міс. Це підтверджує, що вона дала можливість усунути діабетичний стан, хоча у подальшому вплив трансплантату на рівень глікемії у собак з внутрішньом'язевою і підшкірною пересадкою припинявся, що призводило до відновлення гіперглікемії та проведення інсулінотерапії. В порівнянні ало- чи ксенотрансплантації ФЕПЗ в сім'явиносний канал вираженої різниці рівня глікемії і глюкозурії в динаміці експерименту не виявлено, що, можливо, пояснюється тканинною стимуляцією ембріональною донорською речовиною-індуктором, як пусковим механізмом дії на слаборозвинені або недиференційовані власні  $\beta$ -клітини організму реципієнта. Зменшення приросту маси у щурів та собак після панкреатектомії, очевидно, спричинено відсутністю виділення панкреатичного соку, що знижувало перетравлювання їжі в шлунково-кишковому тракті.

## Висновки

1. Тканина мікрофрагментів ембріональної підшлункової залози як ало-чи ксенотрансплантат є сприятливою для пересадки, що призводить до редукції експериментального цукрового діабету.

2. У щурів і собак перебіг експериментального цукрового діабету після трансплантації у просвіт сім'явиносного каналу, підшкірно, дом'язево і доочеревинно компенсується протягом 3-6 міс.

3. Об'єм пересадженої кількості донорського матеріалу повністю достатній для корекції гіперглікемії без введення екзогенного інсуліну.

4. Одним із можливих механізмів дії трансплантату при пересадці в сім'явиносний канал є тканинна стимуляція ембріональною донорською речовиною-індуктором слаборозвинених або недиференційованих власних  $\beta$ -клітин організму реципієнта для продукції необхідної кількості власного інсуліну.

## Література

1. Ефимов А.С., Щербак А.В., Ткачук Ю.В. Сахарный диабет: проблемы наших дней. К.: Наукова думка, 1991. 156 с.
2. Ефимов А.С. Диагностика и лечение сахарного диабета // Журн. практ. врача. 1996, № 4, 16-18.
3. Шалимов А.А., Турчин И.С., Лифшиц Ю.З. и др. Опыт ксенотрансплантации культур панкреатических островков после хирургического лечения хронического панкреатита // Клин. хирургия. 1990, № 11, 1-2.
4. Бойко Н.І. Результати лікування хворих на цукровий діабет методом алотрансплантації культур острівцевих клітин // Львів. мед. часопис. 1995, № 2-3, 63-66.
5. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н. и др. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. М.: Канон, 1995. 381 с.
6. Alderson D., Farndon J.R. The effects of transplant mass on insulin release by collagenase dispersed pancreatic fragments in the diabetic dog // World J. Surg. 1984, 8, N 4, 598-604.
7. Nubiola A., Saenz A., Fernandez J. et al. Normoglycemia mediante el isotransplante de islotes de Langerhans, en rates con diabetes inducida por estreptozotocina // Endocrinologia. 1988, 35, N 3, p. 118.
8. Лопухин Ю.М. Экспериментальная хирургия. М.: Медицина, 1971. 320 с.
9. Чуракаев В.Д. К методике полной панкреатэктомии у крыс (к созданию модели сахарного диабета у крыс) // Пробл. эндокринолог. 1964, 10, № 4, 101-104.

## **ЗНОВУ ДО ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ВУЗЛОВОГО ТА БАГАТОВУЗЛОВОГО ЗОБА (ОГЛЯД МАТЕРІАЛІВ VII РОСІЙСЬКОГО СИМПОЗИУМУ З ХІРУРГІЧНОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ)**

*Ю.І.Караченцев*

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 61002 Харків, Україна

У вересні 1998 р. у м.Липецьку пройшов черговий VII Російський симпозиум з хірургічної ендокринології. Як і завжди, натхненником цієї представницької наради провідних фахівців був "патріарх" ендокринної хірургії, чл.-кор. РАМН, проф. Калінін А.П. Симпозиум охопив багато аспектів діагностики та лікувальної тактики при основних хірургічних захворюваннях ендокринних залоз, у тому числі і щитовидної залози (ЩЗ). У зв'язку з уже раніше порушеною на сторінках даного видання темою лікувальної тактики у хворих з вузловим та багатовузловим зобом, доцільно навести погляди з цього приводу відомих російських фахівців.

Слід відразу обмовитися, що з цієї проблеми немає єдиної точки зору. Але всі вчені зійшлися на тому, що останнім часом відзначається невпинне (майже у 3-4 рази) зростання частоти виявлення раку у хворих з вузловими формами зоба [1-6]. Щодо діагностики, особливо пункційної, то відзначено також майже одностайний "відхід" від неї у зв'язку з розчаруванням у її інформативності і вірогідності [5, 7-9]. На результати пункційної біопсії, якщо навіть вона виконана під контролем УЗД, можна покладатися лише у 60-85 % випадків із-за того, що коли злоякісна пухлина займає лише частину (стінку) вузла, влучити саме у "раковий вузол" практично неможливо [7]. Отримати достатню кількість матеріалу при щільній тканині важко, а висновки, навіть дуже досвідченого цитолога, на думку авторів, носять вельми непевний характер: негативна відповідь цитолога зовсім не означає відсутність онкологічного процесу. Крім того, деякі автори наводять приклади критичного ставлення до тактики пункції лише так званого "домінантного", тобто найбільшого вузла: у 12 % власних спостережень знайдено атипові клітини у вузлах діаметром 1-1,5 см, у той час як "домінантний" вузол був доброякісним [8]. Цей аспект особливо набуває актуальності у зв'язку з тим, що рак ЩЗ частіше поєднується з багатовузловими захворюваннями [1,10]. А оскільки кількість вузлів у таких випадках буває значною, то твердження, що "количество пункцій у кожного пацієнта závisит от количества узлов" здається не тільки не серйозним, а й безтямним [8]. Діагностична цінність цитології ще більше знижується у випадках "малих" вузлів [5].

На проблемі розміру вузлів і можливості поєднання з ними раку доцільно зупинитися докладніше. Так, дуже широко розповсюджена думка, що небезпечним у плані злоякісного росту є тільки вузол великих розмірів, і що, чим більший вузол, тим частіше він має злоякісну природу. Пропонується навіть не використовувати термін "вузол", якщо його розмір не перевищує 0,7 см [9].

Але на думку багатьох авторів, природа новоутворення не залежить від його розмірів [2, 9, 10]. Одним із підтверджень цього може бути визначення

вузлів малого розміру у 69,6 % хворих, з яких злоякісні знайдені у 30,4 % з них [9]. А за даними Баженова О. і Неймарка І., діагноз раку підтверджено гістологічно у 93 % хворих з вузловим зобом, меншим 1 см [2]. Клінічно доведена здатність до метастазування у регіональні лімфатичні вузли навіть мікрораків ЩЗ [10]. Тому така група хворих набуває особливої онкологічної настороженості [2, 4, 10].

Не меншої уваги заслуговує і рак ЩЗ у дітей та підлітків, який складає у хворих з вузлами і кістами 19-42 % [3, 5]. Але кістозні зміни, на думку авторів, виникають внаслідок дегенеративно-дистрофічних процесів в аденомі або у карциномі залози і не бувають окремою нозологічною одиницею. Аналогічні уявлення мають і інші автори, які також стверджують, що “злокачественный характер узла ЩЖ при раке имеют первично, а возможность малигнизации доброкачественных узлов происходит редко” [9]. Цікаво, що причинами злоякісного вузлоутворення, крім “традиційних” радіаційних [6], деякі автори вважають вплив соматотропіну, імунореактивного інсуліну [11, 12].

Таким чином, узагальнюючи погляди російських фахівців на диференціальну діагностику злоякісних та доброякісних вузлоутворень, слід констатувати, що на сьогодні поки що, на жаль, не існує такого стовідсоткового методу діагностики. А загальноновизнана онкологічна настороженість накладає особливу відповідальність на лікаря у виборі лікувальної тактики у таких хворих.

Щодо тактики лікування хворих з вузлоутворенням ЩЗ [5], то слід відзначити, що прихильників “модного” останнім часом стриманого відношення до хірургічного лікування серед росіян стає менше. З матеріалів публікацій встановлено, наприклад, що “неухильне зменшення” операцій у хворих на вузлові форми зобу становить навіть у відомих школах лише 20-40 на рік [8]. Автори вважають, що хірургічне втручання носить лише паліативний характер, а посилення хірургічної активності призводить лише до росту післяопераційних ускладнень. Але щодо останнього та їм подібних припущень, то проф. Романчишеним А.Ф. була дана порада більш якісно та уважно проводити такі операції.

Більшість фахівців, у відповідності з класичними онкологічними позиціями, на підставі власного великого досвіду наполягають на хірургічному методі лікування вузлових форм зоба [3-5, 7, 9, 10, 13]. Вважається помилкою ендокринологів-терапевтів те, що при вузлах навіть великих розмірів вони намагаються лікувати хворих, використовуючи гормональні препарати, і тільки при неефективності лікування (цікаво, які критерії?) передають хворих хірургам [9]. При такому “обережному” підході у встановленні показань до хірургічного лікування “активные действия врачей отстают от течения заболевания, не предотвращают его прогрессирования” [4, 5, 9]. Значна злоякісність вузлових новоутворень ЩЗ, особливо у дітей, вимагає, на думку Гостимського О.В. та співавторів, “обязательного хирургического лечения, а не какой-то этиловой деструкции или подобных видов лечения” [3].

До речі, вказаний вище метод знайшов своє використання у деяких клініках Росії. Так, посилаючись на закордонний досвід, ряд авторів використовує деструктивний метод лікування вузлового зобу за допомогою введення тетрадецилсульфату, тетрацикліну, гіперосмолярних розчинів, 95 % етилового спирту [14-16]. У якості основних переваг методу вказуються: можливість для хворого уникнути хірургічного втручання, повністю позбавитися від вузлового утворення. Але при вивченні матеріалів конференції з'ясувалося, що поряд з тим, що склеротерапія призводить до повної облітерації кіст лише у 20,6 - 60 % хворих [3, 16], вона нерідко стимулює зворотний ефект у вигляді посилення ексудації тканинної рідини у проріст кісти, що веде до збільшення її обсягу [14]. Крім того, автори змушені були вказати і на такі ускладнення методу: 1) опік внутрішньої поверхні кістозної порожнини індукує явища стру-

міту; 2) можливе “витікання” спирту за межі вузла нерідко призводить до парезу поворотного нерва; 3) на периферії кіст з’являються кальцифікати та ін. Але незважаючи на все це, автори пропонують деструктивний метод лікування вузлових форм зоба як альтернативний.

У підсумку доцільно навести думку з цього приводу Калініна А.П., який вважає, що перегляд роками перевірених методів та методик потребує особливої пильності та обгрунтованості, а можливість використання нововведень повинна базуватися, перш за все, на безпечності їх для хворого. Виходячи з цього, давайте разом відповімо на запитання: “При умові зростання із року в рік тиреоїдної онкологічної захворюваності, при умові відсутності у теперішній час надійного методу диференціальної діагностики доброякісних вузлуотворень і раку ЩЗ, при умові недосконалості критеріїв спостереження за онкологічним ризиком, чи виправданою для лікаря буде “тактика благодушья и стыдливости консерватизма”?”

## Література

1. Аристархов В.Г., Кириллов Ю.Б., Ухов Ю.И. и др. Хирургическая патология щитовидной железы и ее лечение в районах, подвергшихся воздействию радиации после аварии на Чернобыльской АЭС // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. седьмого (девятого) Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии (Липецк, 16-18 сент. 1998 г.), Липецк, 1998, 11-15.
2. Баженов А.А., Неймарк И.И. Диагностика и лечение маскированных ранних раков щитовидной железы // Там же, с. 17-18.
3. Гостимский А.В., Романчищен А.Ф., Пилькевич О.Я. Представляют ли опасность для жизни детей и подростков “кисты” щитовидной железы? // Там же, с. 69-70.
4. Евменова Т.Д., Бурматов Н.П., Константинова Н.Н., Андреева М.Б. Многоузловой зоб и рак // Там же, с. 88-89.
5. Морозов Д.А., Горлинова В.Ф., Филиппов Ю.В. и др. Ошибки в диагностике и тактике при узловых поражениях щитовидной железы у детей // Там же, с. 170-171.
6. Яйцев С.В., Привалов В.А. Отдаленные последствия воздействия ионизирующей радиации на структуру онкологической патологии щитовидной железы // Там же, с. 264-265.
7. Васильков В.М., Масальский Т.А. “Узел” в щитовидной железе – всегда ли операция и в каком объеме? // Там же, с. 48-50.
8. Клименченков А.П., Бубнов А.Н., Беляева Л.В. и др. Использование тонкоигольной аспирационной биопсии при лечении узловых образований щитовидной железы // Там же, с. 118-121.
9. Рововой А.А., Гутковой П.Ю., Кижеватов С.И. и др. Характеристика малых узловых образований щитовидной железы // Там же, с. 208-211.
10. Кузнецов Н.С., Бронштейн М.Э., Шаталова Л.Д. и др. Многоузловой зоб и рак щитовидной железы // Там же, с. 126-127.
11. Субхангулов З.М., Сахаутдинов В.Г., Давлетшин Р.А. и др. Роль соматотропина в патогенезе узлового нетоксичного зоба // Там же, с. 230-231.
12. Субхангулов З.М., Сахаутдинов В.Г., Давлетшин Р.А. и др. Роль инсулина в патогенезе узлового эутиреоидного зоба // Там же, с. 231-232.
13. Шулуто А.М., Семиков В.И., Паталова А.Р. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком щитовидной железы // Там же, с. 255-258.
14. Бубнов А.Н., Трунин Е.М., Клименченков А.П. и др. Лечение узлового зоба методом деструкции под контролем сонографии // Там же, с. 37-43.
15. Плешков В.Г., Барсуков А.Н., Коноплев О.А. и др. Склерозирующая терапия кист щитовидной железы этанолом: отдаленные результаты // Там же, с. 189-190.
16. Селеверстов О.В., Привалов В.А., Демидов А.К. Отдаленные результаты склеротерапии при лечении заболеваний щитовидной железы // Там же, с. 223-225.

## САМУЇЛ МОЙСЕЙОВИЧ ЛЕЙТЕС (1900-1972)

(до 100-річчя від дня народження)



Виповнилося 100 років з дня народження професора, доктора медичних наук, заслуженого діяча науки РРФСР Самуїла Мойсейовича Лейтеса.

Після закінчення в 1923 р. Харківського медичного інституту С.М. Лейтес був залишений асистентом кафедри патофізіології. Вже тоді він звернув увагу на питання фізіології і патології ліпідного обміну і цей напрям досліджень став головним в його подальшій науковій діяльності. Так було в 1925-1930 рр., коли робота С.М. Лейтеса, присвячена ролі легень у взаємодії жирового і ліпоїдного обміну, була премійована Наркомосом УРСР. Так було і в 1930-1933 рр., коли С.М. Лейтес був обраний завідуючим кафедрою патофізіології Смоленського медичного інституту і затверджений

у званні професора, та в 1933-1941 рр., коли він завідував кафедрою патофізіології Українського інституту удосконалення лікарів і одночасно був керівником клініко-фізіологічної лабораторії та відділу патохімії Українського інституту ендокринології. В 1936 р. він захистив докторську дисертацію на тему "Фізіологія і патофізіологія жирового обміну".

Під час Великої Вітчизняної війни С.М. Лейтес був завідуючим кафедрою патофізіології Алма-Атинського медичного інституту і консультантом евакогоспіталів. В 1945-1951 рр. він керував клініко-фізіологічною лабораторією клініки лікувального харчування і одночасно, до 1961 р., відділом патофізіології Всесоюзного інституту експериментальної ендокринології, в 1953-1961 рр. був заступником директора цього інституту з наукової роботи. В цей період він вивчав патогенез діабету, ожиріння та аліпотропної жирової інфільтрації печінки. Під його керівництвом розроблено методики одержання ліпокаїну для лікування діабету і гепатиту та адипозину - для лікування ожиріння.

У 1961-1972 рр. С.М. Лейтес очолював кафедру патофізіології Центрального інституту удосконалення лікарів, де продовжував дослідження в галузі патофізіології обміну ліпідів і вуглеводів при цукровому діабеті, патології печінки, атеросклерозі, в умовах стресу. Одержано важливі дані про активацію ліполізу і гальмування ліпосинтезу у жировій тканині при діабеті, зменшення ліполітичної активності стінки аорти при діабеті, гіпоксії та стресі, особливості патохімії і експериментальної терапії токсичних гепатитів.

С.М. Лейтесу належить більше 200 наукових праць, в тому числі 8 монографій і 2 авторських свідоцтва про винаходи. Під його керівництвом виконано 10 докторських і 30 кандидатських дисертацій. Багато його співробітників і учнів стали завідуючими кафедрами і науковими лабораторіями. Педагогічна і лекторська майстерність С.М. Лейтеса збирала йому чисельну аудиторію і сприяла поширенню наукових знань та практичного досвіду серед медичної громадськості. С.М. Лейтес був членом правління науково-медичних товариств патофізіологів та ендокринологів, членом редколегії і редакційних рад кількох науково-медичних журналів. Він був нагороджений орденом Леніна і медалями. Про С.М. Лейтеса залишилася пам'ять як про видатного вченого, талановитого педагога, активного громадського діяча і чудову людину.