

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

---

# ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

---

1999

Том 4, №2

Науково-практичний журнал

*Заснований у 1996 р.*

**Київ**

---

© Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, 1999

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

Редакційна колегія:

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

Редакційна рада:

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

254114 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 2.09.99. Підп. до друку 11.10.99. Формат 70x108/16. Офсетний друк.  
Ум.-друк. арк. 16,1. Тираж 400.

---

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

# ЗМІСТ

## Оригінальні дослідження

- Ренопротекторний ефект фенсукциналу у кролів з абсолютною інсуліновою недостатністю 128  
*В. В. Полторак, Н.І. Горбенко, О.І. Гладких, О.В. Іванова*
- Функциональное состояние головного мозга у больных сахарным диабетом I типа по данным электроэнцефалографии 135  
*В.И. Черный, Л.А. Книшевецкая, Т.Е. Михайличенко, Е.В. Бессмертная, Е.Н. Коваль*
- Особливості метаболічних порушень у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на цукровий діабет II типу 141  
*Н.О. Зуєва, Т.І. Герасименко, Л.О. Метелиця, С.М. Альохіна, А.С. Єфімов*
- Характеристика результатов тонкоигольной аспирационной биопсии и экспресс-гистологического исследования при хирургическом лечении узловой патологии щитовидной железы 146  
*М.Ю. Болгов, И.В. Комиссаренко, Т.И. Богданова, Ю.М. Божок, Е.В. Эпштейн, С.И. Рыбаков, А.Е. Коваленко, А.Г. Лысенко, С.В. Чернышев, А.В. Омельчук, В.Г. Козырицкий, Л.Ю. Зурнаджи*

## Огляди

- Діабетична нейропатія (огляд літератури та результати власних досліджень) 159  
*Т.М. Кучеровська*

## Короткі повідомлення

- Роль вірусів Коксаки в етіології цукрового діабету I типу 168  
*В.П. Шифобоков, І.С. Турчин, Є.М. Горбань, В.М. Бугаєв, Л.М. Войтенко, С.Ф. Доніч*
- Поширеність цукрового діабету серед дітей та підлітків Вінницької області 171  
*П.Г. Прудіус, Л.Є. Руміліді, Т.А. Єршова*
- Корекція вілозеном функції щитовидної залози за радіаційного ураження 174  
*Д.С. Сидоренко, О.В. Болшова*

## Лекції

- Современная тактика пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета II типа 177  
*А.С. Єфімов, С.Н. Ткач*

## Ювілеї

- Юрій Васильович Бездробний 185  
Володимир Федорович Чеботарьов 186  
Олександр Григорович Резніков 187  
Ярема Ілліч Томашевський 188

## Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю Українського НДІ фармакоterapiї ендокринних захворювань (м.Харків, 17-19 листопада 1999 р.)

- Основні шляхи розвитку Українського НДІ фармакоterapiї ендокринних захворювань за 80 років (1919-1999) 189  
*Ю.І.Караченцев*
- Аутоантитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти при ІНЦД як маркер латентного аутоімунного діабету 201  
*Л.В.Анастасій, В.О.Малишев*

|   |     |
|---|-----|
| Створення вітчизняного виробництва тиреоїдних гормонів<br><i>Я.Г. Бальон, В.В.Кортачов, О.В.Сімуров, М.В.Рабитина</i>   | 202 |
| Частота осложнений инфаркта миокарда при сахарном диабете II типа в зависимости от возраста и пола<br><i>О.М. Белеужкая, Л.Г. Полозова</i>  | 203 |
| Применение фенсукцинала в комплексной терапии диабетических ангиопатий у лиц пожилого возраста<br><i>Л. Е. Бобырева, И. Л. Дворник, Л.А. Сухачева</i>   | 204 |
| Особенности фармакотерапии инсулинонезалежного цукрового діабету<br><i>П.М.Боднар, А.О.Пешко, Г.П.Михальчишин, Л.О.Копоненко</i>  | 205 |
| Функциональный стан сім'яників у чоловіків з пубертатопатіями у віддалені строки після орхіпексії та різних варіантів фармакотерапії<br><i>В.О. Бондаренко</i>  | 206 |
| Влияние пролактина на клеточные белки предстательной железы у гипофиз- и гонадэктомированных крыс<br><i>Т.В.Бондаренко</i>  | 207 |
| Вплив мелатоніну на ліпідний обмін, перекисне окислення ліпідів та систему антиоксидантного захисту<br><i>Л.О.Бондаренко, О.В.Сомова, С.Є.Овсянников, З.В.Закіряєва, Ю.В.Нікітченко</i>   | 208 |
| Ультроструктурні зміни юкстагломерулярного апарату щурів із стрептозотозинним діабетом, які отримували ізодибут<br><i>М.М.Брагарник, Т.І.Богданова</i>  | 209 |
| Влияние социального стресса в ранние сроки беременности на репродуктивную функцию самцов крыс - потомков первого поколения<br><i>Г.А.Брызгалова, Л.Ю.Сергиенко, О.В.Картавецова, А.Н.Черевко</i>  | 210 |
| Взаимодействие тимуса и коры надпочечников при старении<br><i>Г.М.Бутенко, Л.В.Магдич, И.Ф.Лабунец, О.П.Терешина, И.Н.Пицель</i>  | 211 |
| Антитиреоидное действие йодгидроксизамещенных ароматических карбонильных соединений и новых гетероциклических производных тиомочевинны на их основе<br><i>В.Н.Вакула, А.В.Хват, А.И.Збруев, И.Н.Свидло, И.В.Комарова, Т.С.Божко, М.А.Воробейчик</i> | 212 |
| Результаты применения препарата берлитион при лечении диабетической полинейропатии<br><i>Л.В.Ведяева, Т.И.Воропай, И.П.Павлова, И.В.Трофимова</i>   | 213 |
| Интенсивность ПОЛ у крыс с экспериментальным гипертиреозом при применении новых антигипотиреоидных соединений<br><i>М.А.Воробейчик, Т.С.Божко, Н.Н.Микляева, Е.В.Ладозубец, Д.Ю. Божко</i>  | 214 |
| Стан вісі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози при синдромі хронічної втоми як обґрунтування кортикостероїдної терапії: досвід сімейної медицини<br><i>О.М.Гиріна, Т.Г.Лемзякова, В.М.Рудіченко</i>  | 215 |
| Розробка нового фармакологічного засобу для лікування чоловічого безпліддя<br><i>А.І.Гладкова, І.В.Сидорова, В.М.Золотухіна, Н.Є.Істоміна</i>   | 216 |
| Особенности клинического течения сахарного диабета в Йеменской республике<br><i>А.П.Головач</i>   | 217 |
| Вплив мерказолілу на функціональний стан щитовидної залози та надниркових залоз за умов іонізуючого опромінення<br><i>Є.М.Горбань, М.В.Небожина, Н.В.Топольникова</i>   | 218 |
| Вплив профілактичного введення фенсукциналу на розвиток дитизонового діабету у кролів<br><i>Н.І.Горбенко, А.І.Гладких</i>   | 219 |
| Нестохастичні тиреоїдні ефекти у опроміненіх внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС<br><i>О.М.Гридько</i>   | 220 |
| Функциональный стан адаптаційних та імунної систем у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС<br><i>Т.С.Гринченко, І.П.Романова</i>  | 221 |
| Жизнеспособность фетотестикулярной ткани человека после криоконсервирования<br><i>В.И. Гриценко, В.А. Керос</i>   | 222 |
| Морфологический "ответ" надпочечников крысы на инъекции мелатонина<br><i>Г.И.Губина-Вакулик, Л.А.Бондаренко</i>   | 223 |
| Хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы<br><i>И.В.Гусак, И.А.Криворучко</i>   | 224 |
| Коллализин в комплексном лечении внутриглазных кровоизлияний при диабетических ретинопатиях у больных сахарным діабетом<br><i>А.И. Данилова, Е.Н. Третько</i>   | 225 |
| Санация препубертатных андропатий<br><i>А.Н. Демченко</i>   | 226 |
| Динамика иммунологических показателей у больных аутоиммунным тиреоидитом после курсового применения лазеротерапии<br><i>В.Н.Дубовик, И.В.Гопкалова</i>  | 227 |

|  |     |
|--|-----|
| Дифференцированная терапия сахарного диабета II типа<br><i>А. С. Ефимов, С. Н. Ткач, П. М. Карабун, Н. А. Скробонская</i>  | 228 |
| Особенности хирургической тактики при сочетании желчнокаменной болезни с аутоиммунным тиреоидитом<br><i>Ю.Э. Журов</i>   | 229 |
| Отдаленные результаты лечения аутоиммунного тиреоидита в поликлинических условиях<br><i>М.В. Журова, С.В. Демченко, Т.Э. Журова</i>  | 230 |
| Принципы хирургического лечения желчнокаменной болезни при её сочетании с сахарным диабетом<br><i>В.Т. Зайцев, Ю.Э. Журов</i>  | 231 |
| Токсичность некоторых пероральных антидиабетических средств при различных путях поступления в организм<br><i>С.В. Иванов, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко, Н.В. Мельниковская, О.В. Яковенко</i>                                    | 232 |
| Опыт использования гомеопатического метода лечения диффузного токсического зоба<br><i>И.М. Ильина, Н.А. Кравчун, Т.С. Гринченко, С.П. Олейникова</i>   | 233 |
| Клиническая эффективность нового гипогликемизирующего препарата новонорм у больных сахарным диабетом II типа<br><i>П.М. Карабун</i>  | 234 |
| Особливості перебігу цукрового діабету при комплексному лікуванні із застосуванням кріоконсервованої фетоплацентарної тканини<br><i>В.І. Катеренчук, І.Л. Дворник, О.В. Гончаренко</i>                                       | 235 |
| Применение нового препарата фенсукцинала в лечении ранних функциональных нарушений сетчатки у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом<br><i>Л.Т. Кашинцева</i>  | 236 |
| Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у детей с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом<br><i>Д.А. Кашкалда, Н.В. Филиппова, Л.П. Левчук, Л.Д. Никитина</i>                                   | 237 |
| Патогенетическое обоснование использования мелатонина в лечении новорожденных различного пола с поражением центральной нервной системы<br><i>Т.М. Клименко</i>   | 238 |
| Використання донорів оксиду азоту у фармакотерапії порушень ендокринної функції плаценти<br><i>Г.В. Кожухар, Г.С. Манасова</i>   | 239 |
| Експериментальна оцінка тиреоїдстимулюючих властивостей деяких нових сполук-аналогів левамизолу<br><i>І.В. Комарова, Ф.Г. Яременко, В.В. Мінухін, О.М. Сова, В.Л. Ткаченко, Н.М. Мікляєва</i>                                | 240 |
| Предварительные результаты клинической апробации метода онкомаркерной диагностики "онкопроба" при заболеваниях щитовидной железы<br><i>И.В. Комиссаренко, М.Б. Горобейко, А.Н. Грудько, А.И. Шептуха, В.А. Паламарчук</i>    | 241 |
| К вопросу о диагностике и лечении артериальной гипертензии у мальчиков-подростков с гипоталамическим пубертатным синдромом<br><i>Н.М. Коренев, О.О. Хижняк, Н.Г. Михановская</i>   | 242 |
| Пошук засобів посилення реалізації андрогенного ефекту<br><i>Є.М. Коренева, О.М. Демченко, Л.А. Сиротенко, Н.М. Брещка</i>   | 243 |
| Моделювання діабетоподібного стану у щурів за допомогою інсулінзв'язуючих факторів, виділених з крові щурів<br><i>В.В. Корпачов, Н.М. Гуріна, В.В. Ховака, С.В. Мельниченко</i>  | 244 |
| Екскреція йоду з сечою у дітей ендемічних регіонів України, що знаходилися в умовах традиційної профілактики зоба<br><i>В.І. Кравченко, В.І. Турчин, І.А. Лузанчук</i>   | 245 |
| Диагностика и лечение диффузного токсического зоба в современных условиях<br><i>Н.А. Кравчун</i>   | 246 |
| Вплив материнського стресу за умов гестагенного діабету на толерантність до глюкози та перекисне окислення ліпідів у нащадків щурів популяції Wistar<br><i>Н.Красова, В.Полторах</i>   | 247 |
| Влияние противоопухолевого соединения эстразин на генеративную функцию самок<br><i>М.Я. Кудря, Л.В. Могилат, А.И. Гладкова, В.Б. Лоцкина, М.В. Жураковская</i>   | 248 |
| Вплив нікотинοїл-ГАМК та AL-1576 на активність ключових ферментів поліолового шляху обміну глюкози при стрептозотозин-індукованому діабеті щурів<br><i>Т.М. Кучмеровська, Г.В. Донченко, І. О. Шиманський, А.П. Клименко</i> | 249 |
| Вплив епіталаміну на формування вікових змін циркадних взаємовідносин функції тимусу та кори надниркових залоз у тварин<br><i>І.Ф. Лабунець, Л.В. Магдич</i>   | 250 |
| Распространенность и особенности течения сахарного диабета за последние годы в регионе Северо-Восточной Украины<br><i>Т.П. Левченко, Е.В. Чистякова, Т.К. Гура, Н.В. Мухина</i>  | 251 |

|  |     |
|--|-----|
| Особенности гормонального статуса подростков, оперированных в детском возрасте по поводу крипторхизма<br><i>Л.П.Левчук, Е.И.Плехова, А.В.Галобородько, М.К.Москалева, Б.В.Банников</i>                                   | 252 |
| Роль 5 $\alpha$ -відновлених андрогенів у регуляції пубертатогенезу<br><i>Л.Б.Літвінова</i>  | 253 |
| Стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у жінок з поєднаними формами неплідності при застосуванні системної ензимотерапії вобензимоном<br><i>І.Г.Лукомська, А.Г.Корнацька, О.О.Яковлев, З.В.Близнюк</i>                      | 254 |
| Тестостерон-естрадіоловые соотношения у женщин с климактерическим синдромом в пременопаузе<br><i>Л.П. Любимова, М.С. Бирюкова, Т.Л. Архипкина</i>  | 255 |
| Трансплантация криоконсервированной щитовидной железы в лікуванні післяопераційного гіпотиреозу<br><i>І.О.Лях</i>  | 256 |
| Влияние кормления триптофаном на гормональный статус старых крыс в условиях хронического ситуационного стресса<br><i>С.А. Мизован, Н.С.Верхратский</i>   | 257 |
| Изучение роли протеинкиназ в регуляции функции коры надпочечных желез<br><i>А.С.Микоша</i>   | 258 |
| Особливості впливу ГАМК-ергічних препаратів на перебіг гормонально-медіаторної реакції надниркових залоз на стрес за умов норми та фармакологічної адреналектомії<br><i>Т.М.Мишуліна, В.Я.Кононенко, О.В.Калініченко</i> | 259 |
| Результаты лечения задержки полового развития у девочек-подростков в зависимости от наследственной предрасположенности<br><i>Т.А. Наветова</i>   | 260 |
| Влияние экспериментального гипотиреоза, вызванного введением мерказолила, на состояние процессов свободнорадикального окисления в ткани печени в условиях рентгеновского облучения<br><i>М. В. Небожина</i>              | 261 |
| Особливості реакцій серцево-судинної системи на інсулінову гіпоглікемію при цукровому діабеті<br><i>О.П.Нещерет, І.В.Гончар, Н.В.Охріменко, А.І.Хомазюк</i>  | 262 |
| Метаболизм гема и гемопротенинов при дигизоновом диабете у кроликов<br><i>И.В.Никитченко, Т.В.Баранник, О.А.Сокол, О.В.Иванова, А.И.Гладких, П.А.Калиман</i>   | 263 |
| Влияние стресса лактирующих матерей на соматополовое развитие потомков первого поколения<br><i>П.А. Никитшин</i>   | 264 |
| Влияние экологических факторов на распространение эндокринных заболеваний<br><i>В.М.Николаева, И.К.Жемерова</i>  | 265 |
| Імунний статус у хворих на цукровий діабет II типу<br><i>В.І.Паньків, І.В.Ячкуринська, І.І.Чапай, Р.П.Ляшук, Г.Д.Коваль</i>  | 266 |
| Вплив ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози на гормональні показники у щурів із сталим гіпотиреозом<br><i>І.П.Пастер, М.Д.Трощько, Л.М.Войтенко, О.П.Потіха</i>  | 267 |
| Хронодіагностика і хронокорекція порушень функції щитовидної залози<br><i>Н.В.Пашковська, Л.С.Кривич</i>   | 268 |
| Клинико-патогенетические особенности задержки полового развития у девочек, воспитывающихся в неполных семьях<br><i>В.В. Первозчиков</i>  | 269 |
| Економічні аспекти проведення і фази клінічних досліджень фенсукцинала<br><i>Л.П.Пивоваревич, Т.М.Воронкіна</i>  | 270 |
| Референтний матеріал для контролю точності визначення глюкози в сечі<br><i>В.П. Пішак, С.Г. Ярмольчук</i>  | 271 |
| Содержание мелатонина у мальчиков-подростков с пограничными нервно-психическими расстройствами<br><i>Е.И.Плехова, Т.Н.Матковская, С.И.Турчина</i>  | 272 |
| Стимулюючий ефект фенсукцинала щодо регенераційних процесів в панкреатичних острівцях<br><i>В.В.Полторах, Н.І.Горбенко, О.В.Иванова</i>  | 273 |
| Морфофункціональне изучение семенников и предстательной железы крыс при действии агонистов ЛГ-РГ и флутамида<br><i>Л.И. Полякова</i>   | 274 |
| Патогенетическое обоснование и эффективность применения гормональных и антигормональных препаратов для лечения ановуляторного бесплодия при функциональной гиперандрогемии<br><i>А.Г.Резников</i>                        | 275 |

|   |     |
|---|-----|
| Особенности дифференциального подхода к больным сахарным диабетом в условиях обучения и самоконтроля<br><i>Ю.В.Сахарова</i>   | 276 |
| Вплив материнського стресу на тлі гестагенного діабету на мікроструктуру деяких ендокринних органів нащадків<br><i>Л.Ю.Сергієнко, Г.А.Бризгалова, Г.М.Черевко, Т.В.Бондаренко, О.В.Картавцева, Н.С.Красова</i>  | 277 |
| Симптоматичне лікування діабетичної нейропатії<br><i>О.О.Сергієнко, З.Я.Козицький</i>   | 278 |
| Особенности психотических расстройств психической сферы у больных сахарным диабетом<br><i>А. И. Сердюк</i>  | 279 |
| Корекція вільозеном соматотропної функції гіпофіза за умов радіаційного ураження<br><i>Д.С. Сидоренко, О.В.Большова, Л.І.Онищенко, М.М.Гойдаш</i>   | 280 |
| Застосування амарилу в лікуванні хворих на цукровий діабет II типу<br><i>І.Й.Сидорчук, В.А.Маслянюк, П.М.Ляшук, В.І.Паньків, Л.Б.Павлович</i>   | 281 |
| Экспериментальная ангиандрогенная терапия ановуляторной стерильности гиперандрогенного происхождения<br><i>П.В.Смицький, Л.В.Тарасенко</i>  | 282 |
| Вивчення андрогенної активності пептидного біорегулятора простатилена<br><i>Л.А.Сиротенко, Є.М.Коренєва, М.О.Колесник</i>   | 283 |
| Деякі результати пошуку засобів для лікування гормонозалежних пухлин<br><i>І.Б.Скачек, С.П.Кустова, О.А.Іващенко, С.А.Лисиця, Ж.О.Кондратюк</i>   | 284 |
| Неплідність у чоловіків та гіперпролактинемія<br><i>Є. І.Скорняков, В.О.Бондаренко, Т.Ю.Бурма</i>   | 285 |
| Микронизированный фенофибрат в лечении дислипидемий при сахарном диабете<br><i>Л. К. Соколова</i>   | 286 |
| Вплив ундевіту на перекисне окислення ліпідів за умов різного тиреоїдного стану організму<br><i>О.В.Сомова</i>  | 287 |
| Сахарный диабет I типа у матери и перинатальная эндокринопатия плода<br><i>И.В. Сорокина, В.В.Гаргин</i>  | 288 |
| Влияние введения в пищевую рацион старых крыс тирозина на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников в условиях хронического ситуационного стресса<br><i>Н.В.Топольникова, Е.Н.Горбань</i>  | 289 |
| Фактор переносу імунної реактивності як модулятор функціональної активності лімфоцитів шурів із радіаційно індукованим гіпотиреозом<br><i>М.Д.Тронько, І.П.Пастер, Т.А.Любченко, О.Г.Голева, Л.С.Холодна, Є.У.Пастер, С.Ф.Доніч, Г.А.Замотаєва, Д.М.Гродзіський</i> | 290 |
| α-Ліпоева кислота у лікуванні діабетичної автономної нейропатії серця<br><i>А.М.Урбанович, О.О.Сергієнко</i>  | 291 |
| Клинико-экспериментальное изучение препарата эстразин в лечении аденокарциномы предстательной железы<br><i>А. Т. Устинов, И.Б.Скачек</i>  | 292 |
| Потреба раннього початку інсулінотерапії в учасників аварійних робіт на ЧАЕС: висновки аналізу очних ускладнень<br><i>П.А.Федірко, М.П.Бірук</i>  | 293 |
| Анализ частоты диабетических ангиопатий у больных с различными сроками манифестации сахарного диабета в процессе катамнестического наблюдения<br><i>Н.В.Филиппова, Л.А.Стулий, С.А.Чумак, Е.А.Будрейко</i>  | 294 |
| Динаміка стану клітинного і антитиреоїдного гуморального імунітету у хворих на дифузний токсичний зоб, оперованих із застосуванням криогенного лікування<br><i>В.В.Хазієв</i>   | 295 |
| Эффективность берлитиона в лечении диабетических нейропатий<br><i>В.Н. Хворостинка, Т.А. Моисеенко, О.И. Москаленко</i>   | 296 |
| Гормональные и биохимические механизмы реакции андрогензависимых органов самцов крыс на комбинированное применение сурфагона и нифтолида<br><i>Л.В. Чайковская, У.О.Калейс, О.В.Сачинская, Е.В.Бахмач</i>   | 297 |
| Доброчащественные и злокачественные новообразования щитовидной железы в Украине<br><i>А.Д. Чернибров, И.В. Комиссаренко</i>   | 298 |
| Особенности социальной адаптации женщин с гестагенным сахарным диабетом<br><i>Е.В.Чистякова, Т.П.Левченко, Т.К.Гура</i>   | 299 |
| Вплив рослинної олії на статеву функцію самок<br><i>Е.Є.Чистякова, Л.Б.Літвінова</i>  | 300 |
| Влияние кодируемого плазмидой соматотропина человека на пролиферативный ответ спленоцитов у мышей<br><i>В.В.Шклярчук, Н.А.Филенко</i>   | 301 |

|   |     |
|---|-----|
| Изучение взаимосвязи адаптивности и особенностей наследования сахарного диабета I типа                                | 302 |
| <i>С.А.Штандель, С.А.Финогенова, Л.А.Атраментова</i>  |     |
| 2-Арил-6, 7-диметоксизоиндолінони - новий клас нестероїдних антиандрогенів  | 303 |
| <i>Ф.Г.Яременко, В.М.Вакула, І.В.Сидорова</i>   |     |
| Значення цукрового діабету II типу у формуванні мінливості видового стану та популяційного рівня мікрофлори кишечника | 304 |
| <i>І.В.Ячкурінська, І.І.Сидорчук, І.І.Чапай, К.І.Павлуник</i>   |     |

## РЕНОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ ФЕНСУКЦИНАЛУ У КРОЛІВ З АБСОЛЮТНОЮ ІНСУЛІНОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

*В.В. Полторак, Н.І. Горбенко, О.І. Гладких, О.В. Іванова*

*Український науково-дослідний інститут фармакотерапії ендокринних захворювань, 61002 Харків, Україна*

Досліджено вплив нового антиоксиданту фенсукциналу на розвиток діабетичної нефропатії у кролів з абсолютною інсуліновою недостатністю (дитизоновий діабет). Встановлено, що застосування фенсукциналу протягом 2-х місяців знижує виразність мікроальбумінурії, нефромегалії та товщину базальної гломерулярної мембрани у діабетичних тварин. Виявлений ренопротекторний ефект фенсукциналу реалізується за рахунок поліпшення глюкозного гомеостазу, оксидативного статусу та нормалізації ліпідного обміну у кролів з дитизоновим діабетом.

*Ключові слова:* фенсукцинал, антиоксидант, діабетична нефропатія, дитизоновий діабет

Діабетичну нефропатію визначають як клінічний синдром, що характеризується стійкою альбумінурією, раннім підвищенням артеріального тиску, невідворотним зниженням рівня клубочкової фільтрації та високим ризиком інвалідації і смертності внаслідок серцево-судинної патології [1]. На сьогодні діабетична нефропатія розвивається у третини хворих на інсулінозалежний цукровий діабет (ІЗЦД) і залишається головною причиною (25-35 %) усіх випадків кінцевої стадії ниркової недостатності в Європі, США та Японії [2].

Розробка нових методів профілактики та гальмування клінічної маніфестації діабетичної нефропатії базується на сучасних уявленнях про головні патогенетичні механізми захворювання [3]. Результати багатоцентрових клінічних досліджень DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) підтвердили припущення, що гіперглікемія є одним з основних індукуючих факторів у розвитку мікросудинної патології у хворих на ІЗЦД. Так, застосування інтенсивного глікемічного контролю дозволило знизити ризик прояву мікроальбумінурії на 39% і макроальбумінурії на 54% у порівнянні з традиційною корекцією гіперглікемії [4].

Пошкоджуюча дія підвищеної концентрації глюкози на стінку судин може реалізуватися через такі метаболічні шляхи, як неферментативне глікозилювання білків, накопичення сорбітолу та активація вільнорадикального окислення протеїнів і ліпідів [5, 6]. Крім того, індукований глюкозою апоптозіс (запрограмована смерть клітин) також вносить свій внесок в зниження числа функціонуючих нефронів [7]. У той же час досягнення на практиці стану, близького до нормоглікемії, виявляється досить складним завданням і пов'язане з високим ризиком розвитку гіпоглікемії, що обґрунтовує необхідність застосування альтернативної превентивної терапії. У зв'язку з цим на сьогодні велика увага приділяється застосуванню специфічних препаратів, які блокують головні патофізіологічні процеси, що ведуть до розвитку діабетичних мікросудинних ускладнень незалежно від ступеня глікемічного контролю.

В Українському НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань було синтезовано низькотоксичне похідне янтарної кислоти - фенсукцинал, який на теперішній час проходить клінічні випробовування і, згідно з експериментальними дослідженнями, виявляє виразний антиоксидантний ефект та стимулює регенерацію панкреатичних бета-клітин у тварин із гетерогенними моделями цукрового діабету [8, 9]. Метою роботи було дослідження впливу фенсукциналу на розвиток ранньої стадії діабетичної нефропатії на тлі експериментального ІЗЦД.

## Матеріали та методи

Абсолютну інсулінову недостатність прямого бета-цитотоксичного генезу викликали за допомогою внутрішньовенної ін'єкції дитизону (35 мг на кг маси тіла) самцям кролів породи Шиншила вагою 2,5-3 кг [10].

Обробку діабетичних тварин фенсукциналом починали через два місяці після індукції діабету, тобто на стадії формування мікросудинної патології. Фенсукцинал застосовували перорально у дозі 25 мг на кг маси тіла щоденно протягом двох місяців. Групі контрольних діабетичних тварин за аналогічною схемою вводили плацебо.

Оцінку глікозного гомеостазу проводили щомісячно за рівнем базальної глікемії та інсулінемії, а також під час внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози (2 г/кг). Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г". Інсулінемію оцінювали радіоімунологічним методом "подвійних антитіл" з використанням наборів "Беларіс".

Величини інтегральної глікемії та інсулінемії розраховували, складаючи показники в усіх інтервалах дослідження (0, 3, 5, 10, 30, 60 хв) при проведенні внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози.

Оксидативний статус експериментальних тварин характеризували за вмістом дієвих кон'югатів [11], ліпідний обмін - за показниками концентрації холестерину та β-ліпопротеїдів у сироватці крові [12]. Концентрацію альбуміну в добовій сечі визначали за допомогою імуноферментного аналізу [13].

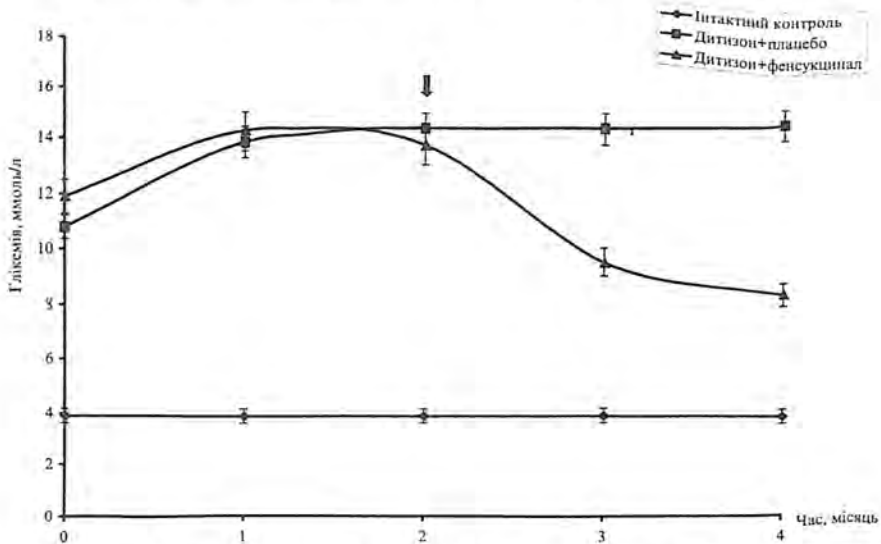
З метою верифікації мікросудинної патології в нирках проводили гістологічне дослідження за допомогою електронної мікроскопії. Шматочки тканини фіксували у 2% розчині чотирьохокису осямію на фосфатному буфері (pH=7,36). Матеріал зневоднювали у спиртах зростаючих концентрацій та абсолютному ацетоні і заливали в епон-єралдин. Блоки тканини різали на ультрамікромомі LKB "NOVA". Ультратонкі зрізи (300-400 Å) забарвлювали насиченим водним розчином ураніацетату та розчином цитрату свинця. Дослідження ультраструктури та фотографування препаратів проводили на електронному мікроскопі УЕМБ-100К. Товщину гломерулярної базальної мембрани визначали за методом Hirose et al. [14].

Цифровий матеріал оброблено статистично з використанням параметричного t-критерію Стьюдента [15] та непараметричного критерію Вілкоксона [16].

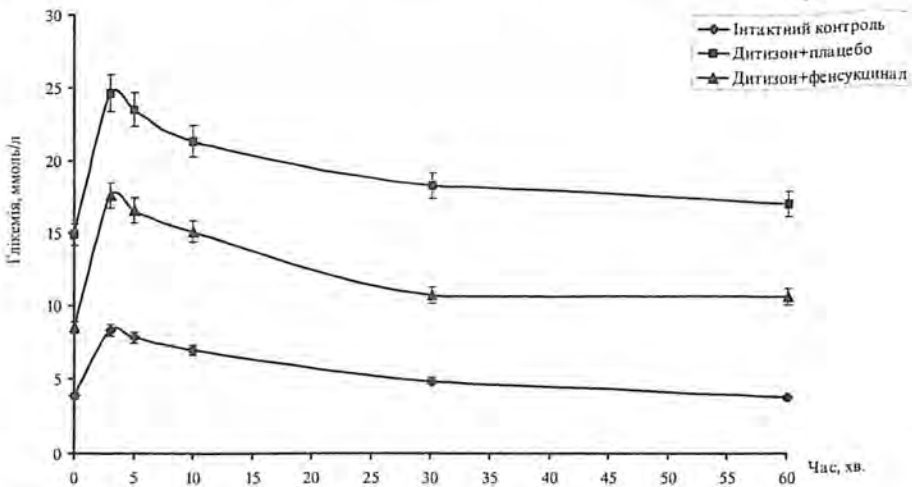
## Результати та їх обговорення

Вплив фенсукциналу на розвиток діабетичної нефропатії вивчали на моделі абсолютної інсулінової недостатності, яка виникає внаслідок утворення токсичних комплексів дитизону з цинком, що призводить до деструктивних змін в панкреатичних бета-клітинах. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що вже через одну добу після введення дитизону у кролів, які отримували плацебо, спостерігається підвищення концентрації цукру в крові (мал. 1), яке зберігається протягом 4-місячного експерименту. Двомісячна обробка фенсукциналом, яку починали через 2 міс після індукції діабету, призводила до суттєвого зниження базальної гіперглікемії, яке складало близько 38,6% відносно вихідного рівня. Підтвердженням ослаблення інсулінової недостатності у діабетичних тварин, які отримували фенсукцинал, було також зменшення гіперглікемічної реакції бета-клітин на навантаження глюкозою (мал. 2) і

достеменно підвищення базальної та інтегральної інсулінемії (мал. 3) у порівнянні з необробленим діабетичним контролем.

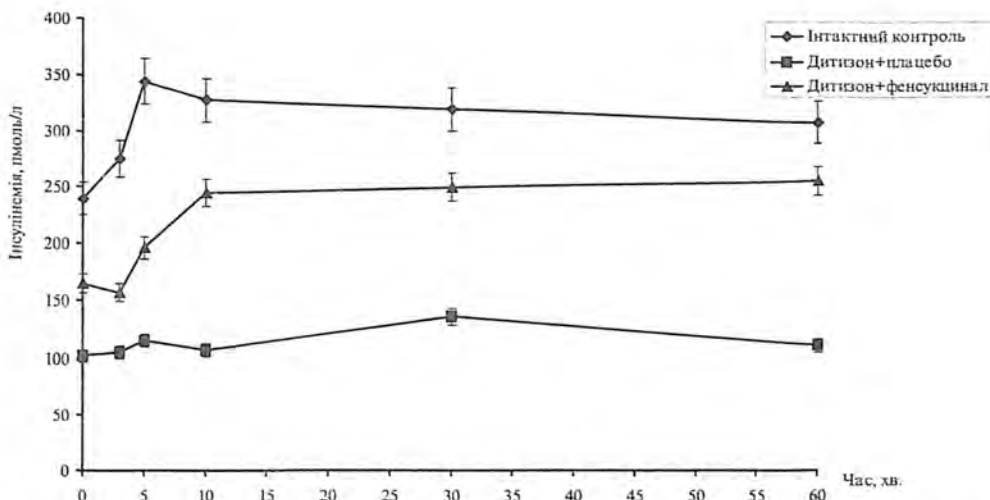


Мал.1. Динаміка базальної глікемії у кролів з дитизоновим діабетом, що отримували фенсукуцинал або плацебо (↓), починаючи з другого місяця після ін'єкції дитизону (X+Sx).



Мал. 2. Динаміка глікемії під час тесту толерантності до глюкози (2 г/кг внутрішньовенно) у кролів з дитизоновим діабетом, що отримували фенсукуцинал або плацебо протягом двох місяців (X+Sx).

Одним із раних прогностичних факторів клінічної діабетичної нефропатії та серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет є підвищення концентрації альбуміну у сечі в межах 30-300 мг на добу (мікроальбумінурія). Збільшення проникності клубочкових капілярів виникає внаслідок зростання гломерулярного капілярного тиску та втрати негативного заряду на базальній мембрані мікросудин, що призводить до виходу негативно зарядженого альбуміну у позасудинне русло [17].



Мал. 3. Динаміка інсулінемії під час тесту толерантності до глюкози (2 г/кг внутрішньовенно) у кролів з дитизоновим діабетом, що отримували фенускуцинал або плацебо протягом двох місяців ( $X \pm Sx$ ).

Як видно з результатів, що наведені у табл. 1, через 4 міс після ін'єкції дитизону у експериментальних тварин, які отримували плацебо, відмічається екскреція альбуміну з сечею, що є підтвердженням розвитку початкової стадії діабетичної нефропатії. В той же час 2-місячна обробка фенускуциналом знижувала ступінь мікроальбумінурії у порівнянні з діабетичним контролем.

Таблиця 1. Деякі показники структурного та функціонального стану нирки у кролів з дитизоновим діабетом, що отримували фенускуцинал та плацебо протягом двох місяців ( $X \pm Sx$ )

| Група тварин           | n | Вага нирки                 |                               | Альбумінурія, мг/добу          | Товщина базальної мембрани клубочка, мкм |
|------------------------|---|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|
|                        |   | Абсолютна, г               | Відносна $\times 10^{-4}$     |                                |  |
| Інтактний контроль     | 6 | 5,8 $\pm$ 0,4 <sup>в</sup> | 20,64 $\pm$ 1,48 <sup>в</sup> | 4,3 (0,9-6,0) <sup>в</sup>     | 0,38 $\pm$ 0,04 <sup>в</sup>             |
| Дитизон + плацебо      | 8 | 8,9 $\pm$ 0,5 <sup>а</sup> | 39,58 $\pm$ 3,11 <sup>а</sup> | 29,4 (15,0-60,0) <sup>а</sup>  | 0,78 $\pm$ 0,03 <sup>а</sup>             |
| Дитизон + фенускуцинал | 8 | 5,9 $\pm$ 0,5 <sup>в</sup> | 22,30 $\pm$ 1,74 <sup>в</sup> | 13,9 (7,0-25,0) <sup>а,в</sup> | 0,44 $\pm$ 0,05 <sup>а,в</sup>           |

Примітка. Тут і в табл. 2: а -  $P < 0,05$  порівняно з групою інтактного контролю; в -  $P < 0,05$  порівняно з групою дитизон + плацебо.

Дослідження останніх років показали, що хворі на цукровий діабет з мікроальбумінурією мають збільшений розмір нирки відносно пацієнтів з нормаальбумінурією. Розвиток нефромегалії безпосередньо пов'язують з якістю довготривалого глікемічного контролю і пояснюють збільшенням товщини базальної мембрани клубочкових капілярів та площини фільтраційної поверхні на ранніх стадіях діабетичної нефропатії [18].

Через 4 міс після індукції діабету спостерігали достеменно підвищення ваги нирки у тварин, які отримували плацебо, тоді як обробка фенсукцином призводила до повної нормалізації вищезначеного показника (табл. 1).

Гістологічний аналіз нирки за допомогою електронної мікроскопії підтвердив наявність ультраструктурних змін, які призводили до функціональних порушень у кролів через 16 тиж після ін'єкції дитизону, що проявлялося у 2-разовому зростанні товщини гломерулярної базальної мембрани (табл. 1). При цьому вищезначений показник у групі тварин, які отримували фенсукцинал, практично не відрізнявся від того, що спостерігали в інтактному контролі.

Одним з патофізіологічних наслідків гіперглікемії, що призводить до розвитку мікроангіопатій, є підвищене утворення кисеньвмісних радикалів, які виникають у результаті трьох процесів: аутоокислення глюкози, неферментативного глікозилювання та гіпоксії [19]. Вільні радикали виявляють токсичний вплив на ендотеліальні клітини та тромбоцити, окислюючи білки з наступним утворенням поперечних зшивок подібно до глікозилюваних протеїнів. Крім того, пошкоджені ендотеліальні клітини синтезують менше гепарансульфату, що порушує проникність капілярів та знижує синтез простагліцину - вазодилатора та антиагреганта тромбоцитів [20]. Вважають, що тканини, які схильні до діабетичних ускладнень, є особливо чутливими до пошкоджуючої дії вільних радикалів [21].

Як свідчать отримані результати (табл. 2), індукція діабету призводить до суттєвого підвищення вмісту дієнових кон'югатів у сироватці крові, тоді як після введення фенсукцину спостерігається зниження вищезначеного показника, що свідчить про гальмування процесів вільнорадикального окислення ліпідів.

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну у сироватці крові кролів з дитизоновим діабетом, що отримували фенсукцинал та плацебо протягом двох місяців ( $X \pm Sx$ )

| Група тварин          | п | Концентрація холестерину, ммоль/л | Концентрація $\beta$ -ліпопротеїдів, мг% | Концентрація дієнових кон'югатів, ммоль/л |
|-----------------------|---|-----------------------------------|--|---|
| Інтактний контроль    | 6 | 1,84 $\pm$ 0,26 <sup>a</sup>      | 172,7 $\pm$ 9,3 <sup>b</sup>             | 0,528 $\pm$ 0,100 <sup>b</sup>            |
| Дитизон + плацебо     | 8 | 2,74 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>      | 212,7 $\pm$ 12,6 <sup>a</sup>            | 2,684 $\pm$ 0,200 <sup>a</sup>            |
| Дитизон + фенсукцинал | 8 | 1,67 $\pm$ 0,30 <sup>a</sup>      | 99,9 $\pm$ 2,4 <sup>a,b</sup>            | 1,817 $\pm$ 0,280 <sup>a,b</sup>          |

Відомо, що наявність нефропатії у 10 разів збільшує смертність через серцево-судинну патологію у хворих на ІЗЦД. Причому, в цій групі хворих вміст холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низької густини був на 11-14% вищим у порівнянні з хворими без протеїнурії, що, можливо, пояснює у них підвищений ризик розвитку атеросклерозу [22].

Визначення деяких показників ліпідного обміну у експериментальних тварин показало, що застосування фенсукцину супроводжується нормалізацією підвищеного дитизоном рівня холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові (табл. 2).

## Висновки

1. Пероральне застосування фенсукцинала протягом 2-х місяців гальмує розвиток діабетичної нефропатії у кролів з дитизоновим діабетом, що проявляється у зниженні мікроальбумінурії, ваги нирки та товщини гломерулярної базальної мембрани.

2. Виявлений ренопротекторний ефект фенсукцинала, який реалізується за рахунок поліпшення глюкозного гомеостазу, оксидативного статусу та нормалізації ліпідного обміну, свідчить про перспективність його застосування з метою попередження та гальмування мікросудинної патології у хворих на ІЗЦД.

## Література

1. Parving H., Gall M., Skott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients // *Kidney Int.* 1992, **41**, 758-762.
2. Bojestig M., Amqvist H., Hermansson G. et al. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. Med.* 1994, **330**, 15-18.
3. Parving H. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment // *Diabetologia.* 1998, **41**, 745-759.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetic control and complications trial // *Kidney Int.* 1995, **47**, 1703-1720.
5. Kennedy L.A., Lyons T.J. Glycation, oxidation and lipoxidation in the development of diabetic complications // *Metabolism.* 1997, **46**, № 12, 14-21.
6. Porte D., Schwartz M. Diabetes complications: why is glucose potentially toxic? // *Science.* 1996, **272**, 699-700.
7. Ortiz A., Ziyadeh F., Neilson E. Expression of apoptosis-regulatory genes in renal proximal tubular epithelial cells exposed to high ambient glucose and in diabetic kidneys // *J. Invest. Med.* 1997, **45**, № 2, 50-56.
8. Gorbenko N., Poltorack V., Pivovarevich L. et al. Angioprotective effect of novel antioxidant phensuccinal in streptozotocin-diabetic rats // *Horm. Metab. Res.* 1995. Suppl. 1, p. 172.
9. Poltorack V., Natarov V., Gorbenko N. et al. A novel succinic acid derivative phensuccinal prevents the neonatal streptozotocin diabetes development // *Diabetologia.* 1995, **38**, Suppl. 1, p. A97.
10. Okamoto K. Experimental studies on pathogenesis of diabetes mellitus // *Folia Endocr. Jap.* 1949, **25**, № 1, 32-61.
11. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов в сыворотке крови // *Чехосл. мед. обзор.* 1970, **10**, №1, 30-41.
12. Кайдин Д.А. Модификация ускоренного метода определения общих липидов в сыворотке крови по Хуэргу // *Лабор. дело.* 1973, №12, 750-752.
13. Пушкарев И.А. Лабораторная диагностика протеинурии. Рига: Медицина, 1985. 243 с.
14. Hirose K., Osterby R., Nosava M. et al. Development of glomerular lesions in experimental longterm diabetes in the rats // *Kidney Int.* 1982, **21**, 689-695.
15. Плохинский Н.А. Математические методы в биологии. М.: Изд-во МГУ, 1978. 285 с.
16. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973. 141 с.
17. Mogensen C.E. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal diseases: origin and development of ideas // *Diabetologia.* 1999, **42**, №3, 263-286.
18. Baumgartl H., Banholzer P., Sigl G. et al. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys. The role of large kidneys for the development of diabetic nephropathy // *Nephrol. Dial Transplant.* 1998, **13**, 630-634.
19. Mullarkey C.J. and Brownlee M. Biochemical basis of microvascular disease // In: *Textbook of diabetes.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991, 534- 546.

20. Born J., Kraats A.A., Bakker M.A. et al. Reduction of heparan sulphate-associated anionic sites in glomerular basement membrane of rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy // *Diabetologia*. 1995, **38**, 1169-1175.
21. Дженингс П. Механизмы, лежащие в основе развития диабетической микроангиопатии // *Диабетология*. 1995, №3, 22-24.
22. Krolewski A., Warram J., Christlieb A. Hypercholesterolemia – A determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy // *Kidney Int*. 1994, **45**, 125-131.

**Ренопротекторный эффект фенсукцинала у кролей с абсолютной инсулиновой недостаточностью**

В.В. Полторак, Н.И. Горбенко, А.И. Гладких, О.В. Иванова

*Украинский научно-исследовательский институт фармакотерапии эндокринных заболеваний, 61002 Харьков, Украина*

Исследовано влияние нового антиоксиданта фенсукцинала на развитие диабетической нефропатии у кролей с абсолютной инсулиновой недостаточностью (дитизиновый диабет). Установлено, что 2-х месячное применение фенсукцинала снижает выраженность микроальбуминурии, нефромегалии и толщину базальной гломерулярной мембраны у диабетических животных. Выявленный ренопротекторный эффект фенсукцинала реализуется за счет улучшения глюкозного гомеостаза, оксидативного статуса и нормализации липидного обмена у кролей с дитизиновым диабетом.

**Renoprotective effect of phensuccinal in rabbits with absolute insulin deficiency**

Poltorak V.V., Gorbenko N.I., Gladkih A.I., Ivanova O.V.

*Ukrainian Scientific Research Institute of Endocrine Diseases Pharmacotherapy, 61002 Kharkiv, Ukraine*

The effect of a novel antioxidant phensuccinal on diabetic nephropathy development in rabbits with absolute insulin deficiency was studied. Phensuccinal administration during two months was established to decrease the degree of microalbuminuria, nephromegaly and glomerular basal membrane thickness. Phensuccinal possessed renoprotective effect in rabbits with dithizone-induced diabetes due to improvement of glycaemic control, oxidative status and normalization of lipid metabolism.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ

*В.И. Черный, Л.А. Книшевицкая, Т.Е. Михайличенко, Е.В. Бессмертная,  
Е.Н. Коваль*

*Донецкий государственный медицинский университет, Донецкий диагностический центр,  
83003 Донецк, Украина*

Обследовано 60 больных сахарным диабетом (СД) I типа. Для оценки функционального состояния головного мозга применялась электроэнцефалография (ЭЭГ). Данные оценивались по алгоритму, реализованному на IBM PC/AT, в основу которого положена классификация Е.А.Жирмунской в нашей модификации.

Автоматизированный анализ ЭЭГ позволил установить, что у больных СД I типа функциональное состояние головного мозга характеризовалось преобладанием ЭЭГ организованного (1) и дезорганизованного (4) типов, доминированием общемозговых изменений фоновой ритмики, умеренно нарушенных ЭЭГ, измененной реактивностью при функционально нагрузочном исследовании. Дезорганизованный 5 тип ЭЭГ, значительные отклонения фоновой биоэлектрической активности от нормы зарегистрированы у пациентов с тяжелым лабильным течением СД и длительностью заболевания более 10 лет. Установлена достоверная прямая корреляционная связь между степенью нарушения фоновой ЭЭГ и тяжестью течения СД, между степенью отклонения ЭЭГ покоя от нормы и длительностью заболевания, между характером изменений фоновой ЭЭГ и длительностью СД, между реактивными характеристиками ЭЭГ в пробе с открыванием глаз и длительностью заболевания. Не выявлена корреляционная связь между интегральными показателями ЭЭГ и уровнем гликемии натощак, содержанием гликозилированного гемоглобина.

*Ключевые слова: сахарный диабет I типа, функциональное состояние мозга, электроэнцефалография.*

Сахарный диабет является одной из актуальных проблем современной медицины. По данным ВОЗ, в мире насчитывается 30 млн. больных СД и еще столько же с неустановленным диагнозом. В связи с большой распространенностью заболевания, малоутешительными отдаленными результатами лечения в последние годы большое внимание уделяется диагностике диабетических поражений различных органов [1], в том числе головного мозга [2-6].

Основным методом оценки функционального состояния головного мозга является электроэнцефалография [1, 7-10]. Обусловленные СД обменно-сосудистые нарушения по-разному влияют на различные отделы головного мозга, в частности, на подкорковые и мезодизэнцефальные структуры, играющие значительную роль в электрогенезе. В основе ЭЭГ-изменений при стабильном течении СД лежат диффузные кортикальные изменения биоэлектрической активности мозга. Повторные гипогликемические и кетоацидотические состояния способствуют развитию более глубоких нарушений электрогенеза и вызывают дисфункцию в деятельности ретикулярной формации мезодизэнцефального уровня [11]. По данным литературы [12, 13], изменения электроактивности мозга регистрируются у 70-80% вольтажа ритмических составляющих ЭЭГ; пароксизмальные изменения и очаговая патологическая активность

наблюдается редко. Как правило, оценку ЭЭГ-изменений проводят с применением традиционного визуального анализа.

Целью настоящего исследования явился автоматизированный визуальный анализ ЭЭГ-изменений у больных СД I типа с выделением типа, характера и степени отклонения ЭЭГ от нормы в зависимости от тяжести, длительности заболевания и компенсации СД.

## Материалы и методы

Обследовано 60 больных СД I типа - 21 женщина, 39 мужчин. По возрасту пациенты разделены на три группы: до 20 лет - 16 больных, от 20 до 40 лет - 29, от 40 до 53 лет - 15. Диабет средней тяжести без клинических проявлений диабетических осложнений диагностирован у 21 больного, с наличием хронических осложнений - у 24 пациентов; тяжелое лабильное течение установлено у 15 человек. Длительность заболевания СД до 5 лет отмечено у 18 пациентов, от 5 до 10 лет - у 20, свыше 10 лет - у 22. На момент обследования СД был в состоянии компенсации у 29 больных, субкомпенсации - у 31 пациента. В качестве контроля были использованы результаты обследования 24 здоровых лиц.

Для оценки функционального состояния головного мозга применялась электроэнцефалография [14]. Биоэлектрическая активность регистрировалась на 16-канальном электроэнцефалографе фирмы "Medicor" (Венгрия) при постоянной времени 0,3, фильтрах 15 Гц и 30 Гц, калибровочном сигнале 50 мкВ/см. Электроды накладывались по международной системе "10-20" [9]. Во время записи биопотенциалов больной находился в экранированной и звукоизолированной камере в положении полулежача. Регистрация велась монополярным и биполярным способом в состоянии спокойного бодрствования и при функционально-нагрузочном исследовании.

Изучали реакцию на свет при открывании (ОГ) и закрывании глаз (ЗГ), которая является информативной и не травмирующей больного нагрузкой; проводили пробу с 3-х минутной гипервентиляцией, позволяющей обнаружить усиление как локальных патологических элементов в ЭЭГ, так и билатерально-синхронных медленных волн. С помощью фотостимулятора подавались ритмические вспышки света меняющейся частоты 2, 5, 8, 10, 12, 14, 18, 20 Гц (ритмическая фотостимуляция) для суждения об уровне поражения центральной нервной системы [10].

Данные оценивались по алгоритму, реализованному на IBM PC/AT, в основу которого положена классификация Е.А. Жирмунской [15, 16] в нашей модификации [17]. Каждая кривая изучалась по нескольким параметрам: тип, характер фоновой ритмики, степень отклонения ЭЭГ от нормы, которые определяли при сопоставлении характеристик альфа-активности, зональных различий, бета-активности низкой частоты, тэта- и дельта-активности, реактивности биопотенциального поля коры головного мозга. Каждый из вышеперечисленных показателей имел по несколько градаций, что позволило описать ЭЭГ в виде цифрового кода и провести корреляционный анализ между показателями ЭЭГ и степенью тяжести СД, длительностью заболевания, гликозилированным гемоглобином, уровнем глюкозы в крови больных.

Математическая обработка полученной информации осуществлялась параметрическими методами [18] на IBM PC/AT с использованием пакета программ STAT GRAF.

## Результаты

Автоматизированный анализ фоновых ЭЭГ выявил, что у больных СД I типа регистрировались ЭЭГ следующих типов.

Тип 1 - организованный (во времени и пространстве) отмечался у 19 больных (31,7%).

Тип 3 - десинхронный, определялся у 9 пациентов (15%).

Тип 4 - дезорганизованный (с преобладанием альфа-активности) регистрировался у 24 больных (40%).

Тип 5 - дезорганизованный (с преобладанием тэта- и дельта-активности) определялся у 8 больных (13,3%).

После определения фоновой ритмики все варианты ЭЭГ были разделены на электроэнцефалограммы с регуляторными и общемозговыми

изменениями [19]. У 27 больных (45%) СД I типа отмечались регуляторные изменения биоэлектрической активности, у 33 пациентов (55%) регистрировались нарушения общемозгового характера.

Автоматизированный анализ ЭЭГ с использованием специально разработанного алгоритма позволил оценить степень отклонения фоновой ритмики от нормы. Легкие изменения фоновой биоэлектрической активности отмечались у 17 больных (28,3%) и проявлялись преобладанием на ЭЭГ регуляторных колебаний альфа-диапазона среднего и высокого индекса амплитудой до 45-60 мкВ, с нечетко выраженными модуляциями или слабо сглаженными зональными различиями, малым количеством бета-колебаний амплитудой до 9 мкВ, некоторым увеличением числа медленных колебаний, не превышающих по амплитуде альфа-активность.

Умеренные изменения фоновой ритмики на ЭЭГ установлены у 35 больных (58,3%). Умеренно измененные ЭЭГ характеризовались наличием нерегуляторных альфа-колебаний амплитудой до 45-80 мкВ среднего и высокого индекса со слабо дифференцирующимися зональными различиями и модуляциями, увеличением числа бета-колебаний низкой частоты, амплитудой до 20-25 мкВ, низким индексом колебаний тэта- или дельта-диапазона частот.

ЭЭГ со значительными отклонениями исходной биоэлектрической активности от нормы зарегистрирована у 8 больных (13,3%). Значительно измененные ЭЭГ характеризовались наличием полиморфной низко- и среднеамплитудной активности без четкого преобладания какого-либо класса волн, с резко сглаженными или отсутствующими зональными различиями по линии "лоб-затылок".

Оценка реактивных сдвигов начиналась световой функциональной пробой с открыванием и закрыванием глаз. Исследование реакции на свет при ОГ и ЗГ у 44 больных (73,3%) характеризовалось адекватной реакцией биопотенциального поля коры головного мозга, выражающейся в умеренной депрессии альфа-активности. У 11 пациентов (18,3%) отмечалось ослабление реакции на ОГ. Торпидность реакции зарегистрирована у 5 больных (8,3%). После ЗГ быстрое восстановление исходной картины ЭЭГ установлено у 50 больных (83,3%). Экзальтация альфа-активности, что является вариантом нормальной реакции ЭЭГ на пробу с ЗГ, зарегистрирована у 4 пациентов (6,6%). Замедленное восстановление фоновой ритмики отмечено у 6 больных (10%).

Нормальная реакция ЭЭГ на 3-минутную гипервентиляцию, характеризующуюся синхронизацией альфа-активности, регистрировалась у 18 больных СД I типа (30%). Признаки дисфункциональной активности в виде вспышек, пароксизмов медленных волн были выявлены у 24 пациентов (40%). Усиление явлений дезорганизации отмечено у 14 больных (23,3%). Торпидность реакции на гипервентиляцию установлена у 4 больных (6,6%).

В результате проведения ритмической фотостимуляции у пациентов с СД I типа усвоение частоты навязываемого ритма в пределах альфа-диапазона определялось у 8 больных (13,3%). Расширение диапазона усвоения в сторону низких частот установлено у 22 обследуемых (36,7%). Реакция десинхронизации выявлена у 19 больных (31,7%). Признаки патологической активности обнаружены у 6 пациентов (10%). У 5 больных (8,3%) определялось снижение индексов усвоения.

Таким образом, автоматизированный анализ электроэнцефалограмм позволил установить, что у больных СД I типа преобладающей формой

фоновой ЭЭГ был организованный тип и дезорганизованный с доминирующей альфа-активностью (у 86,7% больных). Превалирование ЭЭГ 4 типа (40%) свидетельствовало о наличии микроструктурных нарушений в самой коре и дисфункции неспецифических регулирующих систем головного мозга [2, 19].

Не установлена корреляционная связь между типом ЭЭГ и тяжестью СД, а также длительностью заболевания. Однако следует отметить, что у 8 больных (13,3%) с тяжелым лабильным течением СД I типа, длительностью более 10 лет зарегистрирован 5 тип ЭЭГ - дезорганизованный с преобладанием тэта- и дельта-активности.

Регуляторные изменения фоновой ритмики отмечены у 45% больных, общемозговые - у 55%. Изменения общемозгового характера являются результатом дисфункции клеток коры головного мозга, дезорганизующих влияний со стороны срединных структур [16, 19]. Между характером изменений ЭЭГ покоя и длительностью СД выявлена слабая, но достоверная прямая корреляционная связь ( $r = 0,3$ ,  $P < 0,05$ ). Легкие изменения фоновой биоэлектрической активности регистрировались у 28,3% больных, умеренные - у 58,3%. Значительные изменения выявлены у 13,3% пациентов с тяжелым лабильным течением диабета, длительностью более 10 лет. Выраженная степень отклонения ЭЭГ от нормы, по-видимому, обуславливалась как процессом в самой коре, так и в неспецифических регулирующих системах мозга [11].

Установлена прямая корреляционная связь между степенью нарушений ЭЭГ покоя и тяжестью течения СД I типа ( $r = 0,46$ ,  $P < 0,05$ ), а также длительностью заболевания ( $r = 0,3$ ,  $P < 0,05$ ).

У 73,3% пациентов выявлена адекватная реакция на пробу с ОГ. У 18,3% определялось ослабление реакции, у 8,3% - ее торпидность, что указывает на функциональную недостаточность связей коры головного мозга с нижележащими отделами [7]. Выявлена прямая зависимость между реакцией на свет при ОГ и длительностью заболевания ( $r = 0,4$ ,  $P < 0,05$ ).

Появление на ЭЭГ во время гипервентиляции признаков дисфункциональной активности у 40% больных можно объяснить дисбалансом в деятельности структур дизэнцефального уровня [7, 16, 19].

Выявленное усиление реакции усвоения ритма в ответ на фотостимуляцию у 36,7% больных указывало на повышенную активность неспецифических, специфических и ассоциативных ядер таламуса [2, 19].

Нами не установлена корреляционная связь между интегральными характеристиками ЭЭГ больных СД I типа и уровнем глюкозы в крови натощак, содержанием гликозилированного гемоглобина.

## Выводы

1. Функциональное состояние головного мозга у больных сахарным диабетом I типа характеризовалось преобладанием (у 86,7% больных) электроэнцефалограмм организованного (1) и дезорганизованного (4) типов, доминированием общемозговых изменений фоновой ритмики, умеренно нарушенных ЭЭГ, измененной реактивностью при функционально-нагрузочном исследовании.

2. Дезорганизованный 5 тип ЭЭГ, значительные отклонения фоновой биоэлектрической активности от нормы зарегистрированы у 13,3% пациентов с тяжелым лабильным течением СД и длительностью заболевания более 10 лет.

3. Установлена статистически достоверная прямая корреляционная связь между степенью нарушения фоновой ЭЭГ и тяжестью течения СД I типа ( $r = 0,46$ ), между степенью отклонения ЭЭГ покоя от нормы и длительностью заболевания ( $r = 0,3$ ), между характером изменений фоновой ЭЭГ и длительностью СД ( $r = 0,3$ ), между реактивными характеристиками ЭЭГ в пробе с открыванием глаз и длительностью заболевания ( $r = 0,4$ ).

4. Не выявлена корреляционная связь между интегральными показателями ЭЭГ и уровнем гликемии натощак, содержанием гликозилированного гемоглобина.

## Литература

1. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Зак К.П. Естественный иммунитет у больных сахарным диабетом I типа // Вест. АМН СССР. 1989, N 6, 19-26.
2. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989.
3. Корженевский Л.В. Сахарный диабет и цереброваскулярная патология: Лекция. М., 1982. 23 с.
4. Маньковский Б.Н. Функциональное состояние головного мозга и церебральная гемодинамика у больных сахарным диабетом.: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1990.
5. Прихожан В.М. Актуальные проблемы нейродиабетологии // Тез. докл. III Всерос. съезда эндокринологов. М., 1996, 88-89.
6. Скромец А.А., Улицкий А.А., Чухловина М.Л. Поражение ЦНС при сахарном диабете // Клини. мед. 1987, N 3, 109-113.
7. Гафуров Б.Г. Электроэнцефалография в практике невропатолога: Учебное пособие. Ташкент: ТИУВ, 1989. 64 с.
8. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство. М.: Медицина, 1991. 640 с.
9. Чухрова В.А. Клиническая электроэнцефалография: Пособие для врачей. М.: НИИ неврологии АМН СССР, 1990. 72 с.
10. Kilon L.Y., Me Comas A.J., Osselton J.W., Upton A.R.M. Clinical electroencephalography. London, 1981, 92-95.
11. Маньковский Б.Н. Функциональное состояние головного мозга у больных сахарным диабетом // Врач. дело. 1993, N 5-6, 98-101.
12. Вершинина А.Б., Полунина Л.В. Биоэлектрическая активность мозга у больных сахарным диабетом // Врачебно-трудовая экспертиза и социальная трудовая реабилитация больных и инвалидов, страдающих сахарным диабетом. М., 1983, 78-81.
13. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (Основы нейродиабетологии). 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицина, 1981. 296 с.
14. Cooper R., Osselton J.W., Shaw J.C. EEG Technology. London, 1980, 70-72.
15. Жирмунская Е.А., Рухманов А.А. Электроэнцефалографическая характеристика дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. невропат. психиат. им. С.С. Корсакова. 1991, E. 91, вып. I, 35-41.
16. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография (цифры, гистограммы, иллюстрации). М.: МНИИТУ "Скан", 1993. 44 с.
17. Бессмертная Е.В. Психофизиологические состояния ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. канд. мед. наук. Донецк, 1996. 22 с.
18. Ланкин Г.Ф. Биометрия: Учебное пособие для биол. спец. вузов. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
19. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. М.: Мейби, 1991. 118 с.

**Функціональний стан головного мозку у хворих цукровим діабетом I типу за даними електроенцефалографії**

В.Г. Черній, Л.А. Книшевицька, Т.Є. Михайліченко, Е.В. Безсмертна, О.М. Коваль  
*Донецький державний медичний університет, Донецький діагностичний центр, 83003  
Донецьк, Україна*

Обстежено 60 хворих на цукровий діабет (ЦД) I типу. Для оцінки функціонального стану головного мозку застосовувалась електроенцефалографія (ЕЕГ). Дані оцінювались за алгоритмом, реалізованим на IBM PC/AT, в основу якого покладена класифікація Є.О. Жирмунської у нашій модифікації.

За допомогою автоматизованого аналізу ЕЕГ встановлено, що у хворих ЦД I типу функціональний стан головного мозку характеризується перевагою ЕЕГ організованого (1) та дезорганізованого (4) типів, домінуванням загально мозкових змін фонової ритміки, помірно порушених ЕЕГ, зміненою реактивністю при функціонально навантаженому дослідженні. Дезорганізований 5 тип ЕЕГ, значні відхилення фонової біоелектричної активності від норми зареєстровані у пацієнтів із тяжким лабільним перебігом ЦД і тривалістю захворювання більше 10 років. Встановлений вірогідний прямий кореляційний зв'язок між ступенем порушення фонової ЕЕГ і тяжкістю перебігу ЦД, між ступенем відхилення ЕЕГ спокою від норми і тривалістю захворювання, між характером змін фонової ЕЕГ і тривалістю ЦД, між реактивними характеристиками ЕЕГ у пробі з відкриванням очей і тривалістю захворювання. Не виявлений кореляційний зв'язок між інтегральними показниками ЕЕГ та рівнем глікемії натще, вмістом глікозильованого гемоглобіну.

**Functional state of the brain in patients with type I diabetes mellitus according to electroencephalographic data**

V.I.Cherniy, L.A.Knishevitskaya, T.E.Mikhailichenko, E.V.Bessmertnaya, E.N.Koval  
*Donetsk State Medical University, Donetsk Diagnostic Center, 83003 Donetsk, Ukraine*

Sixty patients with type I diabetes mellitus were examined. Electroencephalogram (E.E.G.) was used to evaluate the functional state of the brain. The data were analysed according to the modified algorithm on the IBM PC/AT. Automated analysis of E.E.G. showed that the state of the brain in patients with type I diabetes mellitus was characterized by predominance of E.E.G. with organized (1) and disorganized (4) types, predominance of general brain changes in basic rhythms, changed reactivity in functionally loaded research. Patients with the severe labile course of diabetes mellitus and duration of the disease of more than 10 years are registered to have disorganized E.E.G. of type 5, considerable deviations of basic bioelectrical activity.

Significant direct correlation between the degree of basic E.E.G. disturbance and gravity of the disease, between the degree of E.E.G. deviation from the norm and duration of the disease, between the character of changes in basic E.E.G. and the duration of diabetes mellitus, between reactive characteristics of E.E.G. in the test with the opening of eyes and the duration of the disease was established. No correlation between the integral readings of E.E.G. and the level of fasting glycemia, content of glycozylated hemoglobin was found.

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

Н.О.Зуєва<sup>1</sup>, Т.І.Герасименко<sup>2</sup>, Л.О.Метелиця<sup>3</sup>, С.М.Альохіна<sup>4</sup>, А.С.Єфімов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ;

<sup>2</sup> Медичний інститут Української асоціації народної медицини, 01017 Київ;

<sup>3</sup> Інститут біоорганічної хімії НАН України, 02094 Київ;

<sup>4</sup> Інститут клінічної радіології НЦРМ АМН України, 04075 Київ, Україна

Обстежено 16 ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС, віком  $49,2 \pm 2,02$  роки, індексом маси тіла (ІМТ)  $28,47 \pm 1,08$  кг/м<sup>2</sup>, які страждали цукровим діабетом (ЦД) II типу, що розвинувся у різні роки після аварії. Групу порівняння складала 17 хворих на ЦД II типу, віком  $57,11 \pm 1,52$  роки та ІМТ  $27,12 \pm 0,65$  кг/м<sup>2</sup>, що ніколи не зазнавали впливу чинників радіоекологічної катастрофи. В контрольну групу увійшли 20 здорових осіб, віком  $44,2 \pm 5,03$  роки з ІМТ  $24,1 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>.

У зазначених осіб вивчали вміст інсуліну та АКТГ у плазмі крові, норадреналіну, адреналіну, дофаміну та 17-ОКС в добовій сечі; показники імунної системи – комплемент, його С3-компонент та реакцію ауторозеткоутворення у крові; стан антиоксидантної системи - за активністю ферментів антиоксидантного захисту в еритроцитах: супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГП) та відновленого глутатіону (ВГ).

В обох групах хворих на ЦД зменшувалась ємність антиоксидантної системи та різноспрямовано змінювались показники імунного (підвищення всіх показників у ЛНА та їх зниження у хворих на ЦД у групі порівняння) і гормонального станів (зниження вмісту катехоламінів, підвищення 17-ОКС в добовій сечі у ЛНА та нормальні показники у хворих з групи порівняння). Таким чином, деякі метаболічні, імунологічні і гормональні показники при ЦД II типу у ЛНА відрізняються від таких у хворих, що не зазнавали впливу чинників радіоекологічної катастрофи.

*Ключові слова:* цукровий діабет II типу, ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС.

Відомо, що у хворих на ЦД є порушення у функціонуванні імунної [1] та антиоксидантної систем [2], у вмісті гормонів та їх метаболітів в організмі [3,4]. Відомо також, що у ЛНА на ЧАЕС теж виявляються зрушення в цих системах [5], а ЦД у них виникає на тлі і поряд з іншою соматичною патологією. Проте, як метаболічні порушення, так і особливості перебігу ЦД у ЛНА вивчені недостатньо. Тому метою роботи була порівняльна характеристика метаболічних, гормональних та імунологічних порушень при ЦД II типу у ЛНА на ЧАЕС і осіб, що ніколи не зазнавали впливу чинників радіоекологічної катастрофи.

### Матеріали і методи

Обстежено 16 ЛНА на ЧАЕС (основна група), віком  $49,2 \pm 2,02$  роки, з ІМТ  $28,47 \pm 1,08$  кг/м<sup>2</sup>, хворих на ЦД II типу, який у них було діагностовано в різні роки після аварії. Супутня патологія була представлена захворюваннями серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба і/або ішемічна хвороба серця, гіпертонічна і/або діабетична ангіопатія сітківки), травного тракту, нервової системи. Під час обстеження діабет був компенсований. У крові цих хворих імуноферментним методом визначали вміст АКТГ (набір "DSL-10-5100", США) та інсуліну (набір "Эколаб", Росія), в добовій сечі - вміст дофаміну, норадреналіну, адреналіну та 17-ОКС - за загальноприйнятими методами [6]. Імунологічні показники в крові - титр комплементу, його С3-компонент та реакцію ауторозеткоутворення (ауто-РОК) вивчали за відповідними методиками [7]. Стан антиоксидантного захисту оцінювали в еритроцитах за показниками активності ферментів СОД [8], каталази [9], ГП та ВГ [10].

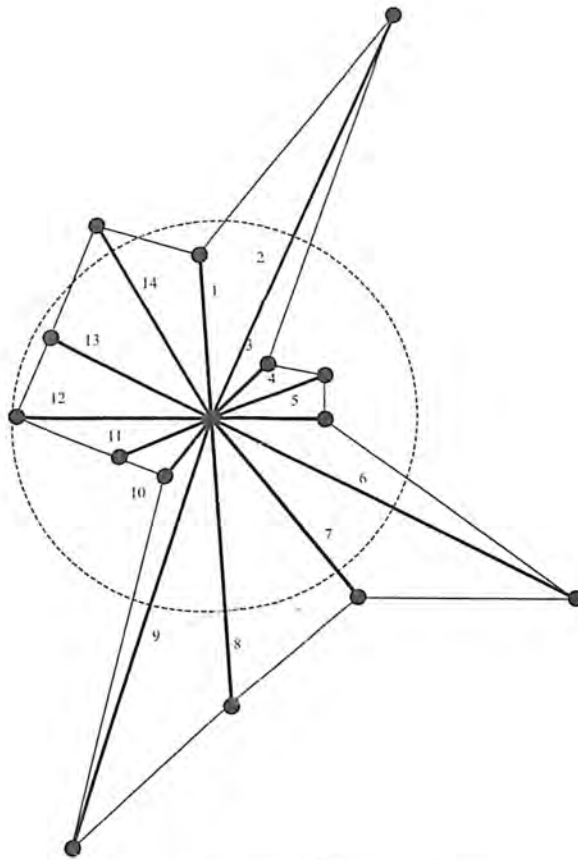
Групу хворих на ЦД II типу, що не зазнали впливу радіоекологічної катастрофи (група порівняння), складала 17 осіб, віком  $57,11 \pm 1,52$  роки, з ІМТ  $27,12 \pm 0,65$  кг/м<sup>2</sup>, терміном захворювання до 12 років, наявністю аналогічної попередній групі супутньої патології. Під час обстеження діабет був компенсований. У хворих групи порівняння визначали ті ж самі показники, що і в основній групі, за винятком АКТГ та інсуліну.

Контрольна група складалася з 20 здорових осіб віком  $44,2 \pm 5,03$  роки, з ІМТ  $24,1 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>, у яких визначали всі означені показники за вищенаведеними методами.

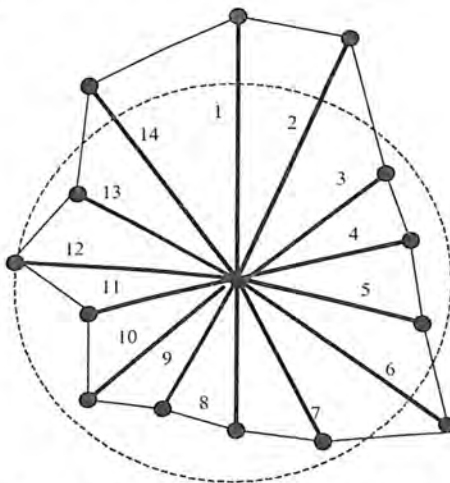
## Результати та їх обговорення

На малюнку представлені результати обстежень ЛНА з ЦД (А) та хворих на ЦД порівняльної групи (Б). На обох малюнках на вісі 1 відображено вміст АКТГ у крові. У ЛНА цей показник наближається до нормальних значень, в той час як у групі хворих на ЦД II типу, що не зазнавали впливу факторів радіоекологічної катастрофи (аналогічній нашій групі порівняння), за даними літератури, цей показник перевищує нормальні значення [3]. Підвищення концентрації АКТГ у крові спостерігали також у щурів з інсуліннезалежним ЦД [4]. На вісі 2 відображено рівень інсуліну у крові. Цей показник змінюється односпрямовано, як в групі ЛНА, так і в інших хворих з ЦД II типу, за даними літератури [11]. Він засвідчує підвищення вмісту інсуліну у хворих обох груп, однак у ЛНА рівень інсуліну значно вищий, ніж у хворих без радіоекологічних впливів. На вісях 3, 4, 5 відображений вміст у добовій сечі норадреналіну, адреналіну та дофаміну, відповідно. Видно, що ці показники відрізняються в обох групах. Так, у ЛНА, хворих на ЦД, рівень катехоламінів вірогідно знижений ( $P \geq 0,02$ ) порівняно з групою хворих без радіаційного впливу, у яких ці показники наближаються до нормальних значень. Вміст глюкокортикоїдів (вісь 6) в обох групах змінюється односпрямовано у бік збільшення, хоча в нашій порівняльній групі це збільшення носить характер тенденції ( $P \geq 0,05$ ), а в основній групі – збільшення вірогідне ( $P \geq 0,02$ ). Дані про підвищення рівня глюкокортикоїдів на тлі збільшення концентрації АКТГ у крові при ЦД II типу були отримані й іншими авторами [3,4], а у хворих на ЦД із збільшеною масою тіла спостерігали і невелике підвищення вмісту 17-ОКС в добовій сечі [12]. У випадку ЛНА з ЦД вміст 17-ОКС у сечі набагато перевищує такий у групі порівняння, що на тлі зниженої або навіть нормальної концентрації АКТГ говорить про дисбаланс у функціонуванні системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, на що також вказували й інші автори [13, 14].

Із імунологічних показників найменше відрізняється у хворих обох груп титр комплементу (вісь 7), тоді як його С3-компонент (вісь 8) і, особливо, ауто-РОК (вісь 9) в обох групах змінюються протилежно. У порівняльній групі всі ці показники знижені, що збігається з даними літератури [1], а в групі ЛНА, хворих на ЦД, – підвищені, що може свідчити про аутоагресивні процеси в групі останніх. Як стало відомо останнім часом, центральним триггером імунної відповіді, а саме – тональної інгібіції імунної активації є АКТГ [15]. Отримані результати щодо підвищення активності системи комплементу та реакції ауторозеткоутворення у ЛНА на тлі зниженого рівня АКТГ (або в умовах порушення його регуляторної дії), не протирічать цьому положенню. Навпаки, в порівняльній групі хворих на ЦД відмічається зниження активності системи комплементу та реакції ауторозеткоутворення, що може бути пов'язано з підвищенням рівня АКТГ.



А



Б

Мал. Результати обстежень ЛНА з ЦД (А) та хворих на ЦД порівняльної групи (Б)

На вісях відображені: 1 – концентрація АКТГ (пмоль/л), 2 – концентрація інсуліну (пмоль/л), 3 – вміст норадреналіну в добовій сечі (нмоль/л), 4 – адреналіну в добовій сечі (нмоль/л), 5 – дофаміну в добовій сечі (нмоль/л), 6 – 17-ОКС в добовій сечі (мкмоль/л), 7 – титр комплементу (гем.од.), 8 – С3-компонент комплементу (г/л), 9 – кількість ауто-РОК (%), 10 – СОД (од./мгНв), 11 – каталаза (мкмоль/хв · мгНв), 12 – ГП (ммоль/хв · л), 13 – ВГ (мкмоль/л), 14 – ІМТ (кг/м<sup>2</sup>).

Антиоксидантний статус представлений на вісях 10 – СОД, 11 – каталаза, 12 – ГП, 13 – ВГ. З малюнка видно односпрямовані зміни ємності антиоксидантної системи в обох групах, хоча у ЛНА спостерігається більш виражене зниження активності СОД та каталази. Відомо, що зниження активності каталази може компенсувати активність ГП [16]. В обох групах активність ГП знаходиться на рівні нормальних значень.

Таким чином, деякі гормональні, імунні та метаболічні показники цукрового діабету II типу у ЛНА відрізняються від таких у порівняльній групі хворих.

## Висновки

1. У ЛНА, хворих на ЦД, в добовій сечі спостерігалось зниження вмісту норадреналіну, адреналіну та дофаміну і підвищення вмісту глюкокортикоїдів, тоді як у групі порівняння ці показники були близькими до контрольних значень.

2. У обстежених ЛНА з ЦД виявлено підвищення активності системи комплементу та ауторозеткоутворення, а у порівняльній групі хворих ці показники були зниженими.

3. Ємність антиоксидантного статусу змінювалась односпрямовано в обох групах, але зниження активності каталази та СОД було більш вираженим у хворих на діабет ЛНА.

## Література

1. Сакало Е.А. Состояние систем, участвующих в поражении сосудов иммунными комплексами, и иммунокорректирующая терапия у больных с диабетическими микроангиопатиями. Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1988. 25 с.
2. Baynes J.W., Thorpe S.R. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm // *Diabetes*. 1999, **48**, 1 – 9.
3. Hashimoto K., Nishioka T., Takao T., Numata Y. Low plasma corticotropin-releasing hormone (CRH) levels in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) // *Endocr. J.* 1993, **40**, N 6, 705 – 709.
4. Tojo C., Takao T., Nishioka T. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in WBN/Kob rats with non-insulin dependent diabetes mellitus // *Endocr. J.* 1996, **43**, N 2, 233 – 239.
5. Чернобыльская катастрофа / Под ред. акад. АМН Украины В.Г. Барьяхтара. К.: Наукова думка, 1995. 559 с.
6. Резников А.Г. Методы определения гормонов. К.: Наукова думка, 1980. 400 с.
7. Шляхов Э.Н., Андриеш Л.П. Иммунология. Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1985. 315 с.
8. Misra H.P., Fridovich I. Method of determination of superoxiddismutase in erythrocytes // *J. Biol. Chem.* 1972, **247**, 3170 – 3175.
9. Королюк М.А., Иванов Л.А., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. 1988, N 1, 16 – 19.
10. Underkon M.E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples // *Meth. Ensim.* 1983, **113**, 548 – 553.
11. Eriksson J., Lindstrom J., Valle T. et al. Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland // *Diabetologia*. 1999, **42**, 793 – 801.
12. Безверхая Т.П. Функциональная активность коры надпочечников и обмен кортизола у больных сахарным диабетом. Автореф. дис. докт. мед. наук. К., 1978.
13. Коваленко А.Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. К.: Иван Федоров, 1998. 181 с.

14. Митряева Н.А. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (по данным семилетнего наблюдения) // Мед. радиол. радиац. безопасность. 1996, 41, N 3, 19 – 23.
15. Stefano G.B., Smith E.M. Adrenokortikotropin – central trigger in immune responsiveness: tonal inhibition of immune activation // Medical Hypotheses. 1996, 46, 471 – 478.
16. Thayer W.S. Role of catalase in metabolism of hydrogen peroxide by the perfused rat heart // FEBS Lett. 1986, 202, N 1, 137 – 140.

**Особенности метаболических нарушений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих сахарным диабетом II типа**

Н.А.Зуева<sup>1</sup>, Т.И.Герасименко<sup>2</sup>, Л.А.Метелица<sup>3</sup>, С.М.Алехина<sup>4</sup>, А.С.Ефимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев;

<sup>2</sup> Медицинский институт УАНМ, 01017 Киев;

<sup>3</sup> Институт биоорганической химии АН Украины, 02094 Киев;

<sup>4</sup> Институт клинической радиологии НЦРМ АМН Украины, 04075 Киев, Украина

Обследовано 16 ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС, в возрасте  $49,2 \pm 2,02$  лет, индексом массы тела (ИМТ)  $28,47 \pm 1,08$  кг/м<sup>2</sup>, страдавших сахарным диабетом (СД) II типа, который развился у них в различные годы после аварии. Группу сравнения составляли 17 больных СД II типа, в возрасте  $57,11 \pm 1,52$  лет с ИМТ  $27,12 \pm 0,65$  кг/м<sup>2</sup>, которые никогда не подвергались воздействию факторов радиоэкологической катастрофы. В контрольную группу вошли 20 здоровых лиц в возрасте  $44,2 \pm 5,03$  года с ИМТ  $24,1 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>.

У указанных лиц изучали концентрацию инсулина и АКТГ в крови, норадреналина, адреналина, дофамина и 17-ОКС в суточной моче; иммунологические показатели - комплемент, его С3-компонент и реакцию ауторозеткообразования в крови; состояние антиоксидантной системы - по активности ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах - супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП) и восстановленного глутатиона (ВГ). В обеих группах больных СД уменьшалась ёмкость антиоксидантной системы и разнонаправленно изменялись иммунологические показатели (повышение всех показателей у ЛПА и их снижение у больных СД группы сравнения) и концентрация гормонов и их производных (снижение катехоламинов, повышение 17-ОКС в суточной моче у ЛПА и нормальные показатели у больных сравнительной группы). Таким образом, проявления СД II типа у ЛПА отличаются от таковых у больных, не подвергавшихся воздействию факторов радиоэкологической катастрофы.

**Peculiarities of metabolic disorders in liquidators of consequences of the Chernobyl accident who suffered from Type 2 diabetes mellitus.**

N.A.Zuyeva<sup>1</sup>, T.I.Gerasimenko<sup>2</sup>, L.A.Metelitsa<sup>3</sup>, S.M.Alyekhina<sup>4</sup>, A.S.Yefimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv;

<sup>2</sup> Medical Institute of UAPM, 01017 Kyiv;

<sup>3</sup> Institute of Bioorganic Chemistry of NAS, 02094 Kyiv;

<sup>4</sup> Institute of Clinical Radiology of SCRМ of AMS, 04075 Kyiv, Ukraine

We examined 16 liquidators of the Chernobyl accident consequences (LAC) aged  $49,2 \pm 2,02$  with body mass index (BMI)  $28,47 \pm 1,08$  kg/m<sup>2</sup>. All these persons suffered from Type 2 diabetes mellitus (DM), diagnosed in different years after the accident. A group of comparison consisted of 17 patients with Type 2 DM, aged  $57,11 \pm 1,52$  with BMI  $27,12 \pm 0,65$  kg/m<sup>2</sup>, who never experienced radioecological accident. A control group consisted of 20 healthy persons aged  $44,2 \pm 5,03$  with BMI  $24,1 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>. We studied blood ACTH and insulin contents and dopamine, epinephrine, norepinephrine and 17-OCS level in daily urine. Immunological parameters: complement, its C3-component and auto-ROK were determined in blood. Antioxidants: superoxidismutase (SOD), catalase, glutathione-peroxidase (GP) and GSH were investigated in erythrocytes. Antioxidant activity decreased in both groups of patients. Studied immunological parameters augmented in LAC and decreased in the group of comparison. Content of hormones also differed: we observed low catecholamines and high 17-OCS levels in daily urine in LAC and normal parameters in the comparison group. Thus, manifestations of Type 2 DM in LAC are differed from those in nonLAS.

## ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ И ЭКСПРЕСС- ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Ю. Болгов, И.В. Комиссаренко, Т.И. Богданова, Ю.М. Божок,  
Е.В. Эпштейн, С.И. Рыбаков, А.Е. Коваленко, А.Г. Лысенко, С.В. Чернышев,  
А.В. Омельчук, В.Г. Козырицкий, Л.Ю. Зурнаджи

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

Проведен анализ результатов дооперационной тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), интраоперационного экспресс-гистологического исследования (ЭГИ) и патогистологических заключений (ПГЗ) у 469 пациентов (возраст которых во время Чернобыльской аварии не превышал 18 лет), оперированных в клинике института по поводу узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ) в 1994-1999 гг. Количество карцином ЩЖ по ПГЗ составило 137 случаев (29,2%), из которых 127 (92,7% от общего числа карцином) были папиллярными. Проведение ТАПБ с последующим цитологическим исследованием пунктата позволило установить в дооперационном периоде папиллярную карциному ЩЖ в данной возрастной группе больных в 74 из 122 информативных наблюдений (60,7%) и в 22 (18,0%) высказать подозрение на наличие карциномы (вместе - 78,7%). Последующее проведение интраоперационного ЭГИ позволило определить папиллярную карциному в 117 случаях из 127 (92,1%) и в 4 случаях (3,1%) высказать подозрение на злокачественный характер процесса (вместе - 95,2%). При заключении ТАПБ+ЭГИ или ЭГИ "папиллярная карцинома" объем оперативного вмешательства состоял из тиреоидэктомии, дополненной при необходимости односторонней или двусторонней диссекцией шеи. Отсутствие признаков злокачественного процесса при проведении ТАПБ в сочетании с наличием при ЭГИ фолликулярной опухоли ("фолликулярная неоплазия") в 89% случаев по ПГЗ характеризовалось доброкачественным поражением ЩЖ, что позволяет ограничиваться в подобных случаях проведением органосохраняющей операции. Таким образом, для выбора адекватной тактики хирургического лечения узловой патологии ЩЖ у больных, находившихся в детском и подростковом возрасте во время аварии на ЧАЭС, целесообразно последовательное проведение как дооперационной ТАПБ, так и интраоперационного ЭГИ.

*Ключевые слова:* узловая патология щитовидной железы, карцинома щитовидной железы, хирургическое лечение, тонкоигольная аспирационная биопсия, экспресс-гистологическое исследование, патогистологическое заключение.

После Чернобыльской катастрофы, начиная с 1990 г., зафиксирован значительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы у жителей пострадавших районов Украины, Беларуси и России, которые во время аварии находились в детском или подростковом возрасте, что было обусловлено выбросом в атмосферу многих миллионов кюри радиоактивного йода, тропного к щитовидной железе [1-6]. Как известно, наибольшая радиочувствительность щитовидной железы отмечается у детей до 5 лет, а повышение активности этого эндокринного органа наблюдается в возрасте 8-10 и 15-18 лет [2, 7-11]. Именно поэтому у детей и подростков, подвергшихся воздействию  $^{131}\text{I}$ , повышен риск развития новообразований щитовидной железы [4, 12].

Одной из наиболее сложных проблем, возникающих при хирургическом лечении узловых образований щитовидной железы, особенно у пациентов обозначенной возрастной группы, является дооперационное или интраоперационное установление злокачественного характера поражения ЩЖ. При принятии окончательного решения об объеме оперативного вмешательства особое внимание, наряду с клиническими показателями, уделяется результатам двух исследований: тонкоигольной аспирационной биопсии и экспресс-гистологического интраоперационного исследования. Фактически они и составляют основу при выборе тактики лечения.

При кажущейся достаточности этой информации не так редко возникают ситуации, когда невозможна однозначная трактовка патологического процесса. Прежде всего, это касается фолликулярных опухолей или фолликулярных неоплазий, которые по окончательному патогистологическому заключению могут оказаться как фолликулярной аденомой, так и фолликулярной карциномой. Дифференциальный диагноз в таких случаях, как правило, возможен только при анализе большого числа парафиновых срезов, обнаружении или отсутствии признаков инвазии клеток опухоли в кровеносные сосуды ее капсулы [13-15].

Но и диагностика папиллярных карцином на дооперационном или интраоперационном этапах не всегда оказывается простой [16-19], особенно в случаях инкапсулированных опухолей фолликулярного строения, также нередко попадающих в разряд "фолликулярная неоплазия" при ТАПБ или ЭГИ. При этом установлено, что папиллярные карциномы щитовидной железы детей по гистологическому строению отличаются от опухолей взрослых пациентов, зачастую изменены у них и цитологические характеристики ядер клеток [20, 21], что, безусловно, создает дополнительные сложности при ТАПБ или ЭГИ.

Цель настоящей работы состояла в выработке схем оценки результатов ТАПБ и ЭГИ, позволяющих правильно определить характер поражения щитовидной железы и произвести адекватный объем хирургического вмешательства.

## Материалы и методы

Данное исследование проведено на основе анализа результатов 469 операций (1994-1999 гг.) по поводу узловых образований щитовидной железы у пациентов, возраст которых во время Чернобыльской аварии не превышал 18 лет и у которых последовательно осуществлялись ТАПБ, ЭГИ и ПГЗ. По возрасту во время операции больные распределялись следующим образом: 323 - дети до 15 лет (68,9%), 69 - подростки 15-18 лет (14,7%) и 77 - молодые взрослые 19-30 лет (16,4 %). ТАПБ с последующим цитологическим анализом пунктата проводилась в лаборатории функциональной диагностики, а ЭГИ и заключительное патогистологическое исследование выполнены в лаборатории морфологии эндокринной системы. Для обеспечения возможности подробного и всестороннего анализа были разработаны дискретные типы для каждой группы: ТАПБ, ЭГИ и ПГЗ, по которым и производилась оценка результатов. Обработка данных выполнена в хирургическом отделе при помощи автоматизированной системы ведения базы данных пациентов хирургического профиля (SurDep) [22].

## Результаты и обсуждение

Распределение пациентов исследуемой группы по дискретным типам заключений ТАПБ, ЭГИ и ПГЗ представлено в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте карцином ЩЖ в данной возрастной группе (29,2%), среди которых преобладают папиллярные карциномы (92,7% от общего числа карцином).

Таблица 1. Характеристика узловой патологии щитовидной железы по данным ТАПБ, ЭГИ и ПГЗ

| Методы исследования, заключения                                   | Всего | %    |
|---|-------|------|
| <i>Заключение ТАПБ</i>  |       |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | 74    | 15,8 |
| Подозрение на карциному ЩЖ  | 23    | 4,9  |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | 32    | 6,8  |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | 51    | 10,9 |
| Обилие микрофолликулярных структур                                | 4     | 0,9  |
| Аденома ЩЖ  | 15    | 3,2  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | 55    | 11,7 |
| Узловой зоб   | 50    | 10,7 |
| Узловой зоб с кистовидной дегенерацией                            | 28    | 6,0  |
| Кистовидная дегенерация тканей ЩЖ                                 | 59    | 12,6 |
| Узел из оксифильных клеток  | 6     | 1,3  |
| Выраженная пролиферация фолликулярного эпителия                   | 23    | 4,9  |
| Неинформативный препарат  | 49    | 10,4 |
| Итого:  | 469   | 100  |
| <i>Заключение ЭГИ</i>   |       |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | 119   | 25,4 |
| Нельзя исключить карциному ЩЖ                                     | 5     | 1,1  |
| Фолликулярная неоплазия ЩЖ  | 109   | 23,2 |
| Узловой зоб   | 171   | 36,5 |
| Многоузловой зоб  | 53    | 11,3 |
| Кистозно трансформированный узел ЩЖ                               | 12    | 2,6  |
| Итого:  | 469   | 100  |
| <i>Заключение ПГЗ</i>   |       |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | 127   | 27,1 |
| Фолликулярная карцинома ЩЖ  | 8     | 1,7  |
| Медуллярная карцинома ЩЖ  | 1     | 0,2  |
| Оксифильноклеточная карцинома ЩЖ                                  | 1     | 0,2  |
| Аденома ЩЖ  | 109   | 23,2 |
| Кистаденома ЩЖ  | 19    | 4,1  |
| Узловой зоб   | 117   | 24,9 |
| Многоузловой зоб  | 61    | 13,0 |
| Многоузловой аденоматозный зоб                                    | 26    | 5,5  |
| Итого:  | 469   | 100  |

Фолликулярные карциномы обнаруживаются среди всех карцином ЩЖ достаточно редко, лишь в 5,8% случаев, 1,5% составляют единичные случаи медуллярной и оксифильноклеточной карциномы. Среди доброкачественной патологии доминировали узловые зобы (24,9%) и фолликулярные аденомы (23,2%).

Учитывая, что наше внимание было сосредоточено, в первую очередь, на ранней дифференциальной диагностике карцином, случаи злокачественного поражения ЩЖ рассмотрены более детально. В табл. 2 представлены результаты ТАПБ и ЭГИ у группы пациентов, которым был установлен диагноз "папиллярная карцинома щитовидной железы" при исследовании стационарных гистологических препаратов.

Проведение ТАПБ с последующим цитологическим исследованием пунктата позволило установить в дооперационном периоде папиллярную

Таблица 2. Заключение ТАПБ, ЭГИ и их сочетания у пациентов, которым по ПГЗ установлен диагноз "папиллярная карцинома щитовидной железы"

| Методы исследования, заключения                                   | Всего                         | %                     |      |
|---|-------------------------------|-----------------------|------|
| <i>Заключение ТАПБ</i>  |                               |                       |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | 74                            | 58,3                  |      |
| Подозрение на карциному ЩЖ  | 22                            | 17,3                  |      |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | 10                            | 7,9                   |      |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | 7                             | 5,5                   |      |
| Аденома ЩЖ  | 1                             | 0,8                   |      |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | 1                             | 0,8                   |      |
| Узловой зоб   | 3                             | 2,4                   |      |
| Узловой зоб с кистовидной дегенерацией                            | 1                             | 0,8                   |      |
| Кистовидная дегенерация тканей ЩЖ                                 | 1                             | 0,8                   |      |
| Выраженная пролиферация фолликулярного эпителия                   | 2                             | 1,6                   |      |
| Неинформативный препарат  | 5                             | 3,9                   |      |
| Итого:  | 127                           | 100                   |      |
| <i>Заключение ЭГИ</i>   |                               |                       |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | 117                           | 92,1                  |      |
| Нельзя исключить карциному ЩЖ                                     | 4                             | 3,1                   |      |
| Фолликулярная неоплазия ЩЖ  | 4                             | 3,1                   |      |
| Узловой зоб   | 1                             | 0,8                   |      |
| Многоузловой зоб  | 1                             | 0,8                   |      |
| Итого:  | 127                           | 100                   |      |
| <i>Заключение ТАПБ</i>  |                               | <i>Заключение ЭГИ</i> |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | Папиллярная карцинома ЩЖ      | 72                    | 56,7 |
| Подозрение на карциному ЩЖ  | Папиллярная карцинома ЩЖ      | 21                    | 16,5 |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | Папиллярная карцинома ЩЖ      | 8                     | 6,3  |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | Папиллярная карцинома ЩЖ      | 6                     | 4,7  |
| Выраженная пролиферация фолликулярного эпителия                   | Папиллярная карцинома ЩЖ      | 2                     | 1,6  |
| Неинформативный препарат  | Папиллярная карцинома ЩЖ      | 5                     | 3,9  |
| Узловой зоб   | Папиллярная карцинома ЩЖ      | 2                     | 1,6  |
| Аденома ЩЖ  | Папиллярная карцинома ЩЖ      | 1                     | 0,8  |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | Нельзя исключить карциному ЩЖ | 2                     | 1,6  |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | Нельзя исключить карциному ЩЖ | 2                     | 1,6  |
| Подозрение на карциному ЩЖ  | Фолликулярная неоплазия ЩЖ    | 1                     | 0,8  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Фолликулярная неоплазия ЩЖ    | 1                     | 0,8  |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | Узловой зоб                   | 1                     | 0,8  |
| Узловой зоб   | Фолликулярная неоплазия ЩЖ    | 1                     | 0,8  |
| Узловой зоб с кистовидной дегенерацией                            | Фолликулярная неоплазия ЩЖ    | 1                     | 0,8  |
| Кистовидная дегенерация тканей ЩЖ                                 | Многоузловой зоб              | 1                     | 0,8  |
| Итого:  |                               | 127                   | 100  |

карциному ЩЖ в данной возрастной группе в 74 из 122 информативных наблюдений (60,7%) и в 22 (18,0%) высказать подозрение на наличие карциномы (вместе - 78,7%). Последующее проведение интраоперационного ЭГИ (табл. 2) позволило определить папиллярную карциному в 117 случаях из 127 (92,1%) и в 4 случаях (3,1%) высказать подозрение на злокачественный характер процесса (вместе - 95,2%). При заключении ТАПБ+ЭГИ или ЭГИ "папиллярная карцинома" во всех случаях выполнялась тиреоидэктомия, дополненная при необходимости одно-сторонней или двусторонней диссекцией шеи. При заключении ТАПБ+ЭГИ или ЭГИ "подозрение на карциному" окончательное решение об объеме оперативного вмешательства зависело от интраоперационной картины, включающей размеры опухоли, ее локализацию, плотность, детали ЭГИ. При выявлении папиллярной карциномы только при заключительном патогистологическом исследовании (6 случаев, 4,7%) вопрос о целесообразности повторной операции рассматривался на клиническом консилиуме с учетом возраста пациента, размеров опухоли, ее локализации, инвазивных свойств. Так, в частности, при обнаруженной на фоне многоузловой зоба инкапсулированной папиллярной карциномой диаметром 0,7 см, фолликулярного строения, без признаков инвазивного роста за пределы капсулы опухоли (по ЭГИ - многоузловой зоб) консилиум решил повторную операцию не производить.

Аналогичные данные по фолликулярным карциномам представлены в табл. 3. Из приведенных результатов очевидно, что установить фолликулярную карциному на дооперационном или интраоперационном этапах обследования практически не представляется возможным. Только в одном случае ЭГИ по выраженным инвазивным свойствам опухоли позволило определить злокачественный характер процесса, но отсутствие возможности оценить состояние клеток на замороженных срезах и наличие папиллярных участков привело к ошибочному заключению о наличии

Таблица 3. Заключение ТАПБ, ЭГИ и их сочетания у пациентов, которым по ПГЗ установлен диагноз "фолликулярная карцинома щитовидной железы"

| Методы исследования, заключения                                   | Всего                      | %                     |      |
|---|----------------------------|-----------------------|------|
| <i>Заключение ТАПБ</i>  |                            |                       |      |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | 3                          | 37,5                  |      |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | 2                          | 25,0                  |      |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | 3                          | 37,5                  |      |
| Итого:  | 8                          | 100                   |      |
| <i>Заключение ЭГИ</i>   |                            |                       |      |
| Фолликулярная неоплазия ЩЖ  | 7                          | 87,5                  |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | 1                          | 12,5                  |      |
| Итого:  | 8                          | 100                   |      |
| <i>Заключение ТАПБ</i>  |                            | <i>Заключение ЭГИ</i> |      |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | Фолликулярная неоплазия ЩЖ | 3                     | 37,5 |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | Фолликулярная неоплазия ЩЖ | 2                     | 25,0 |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Фолликулярная неоплазия ЩЖ | 2                     | 25,0 |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Папиллярная карцинома ЩЖ   | 1                     | 12,5 |
| Итого:  |                            | 8                     | 100  |

папиллярной карциномы. Во всех остальных случаях заключение ЭГИ констатировало присутствие фолликулярной опухоли или "фолликулярной неоплазии". На подобные ограничения возможностей ТАПБ и ЭГИ при фолликулярной карциноме указывается и в фундаментальных пособиях по тиреоидной патологии [14-16]. Хирургическое вмешательство в подобных случаях ограничивалось органосохраняющей операцией (как минимум гемитиреоидэктомией) с обсуждением вопроса о проведении повторной операции (тотальной тиреоидэктомии) на клиническом консилиуме после получения ПГЗ.

Среди всех типов заключений ТАПБ к наиболее неоднозначным для клиницистов следует отнести "атипию фолликулярного эпителия". Обычно в практической деятельности получение такого результата позволяет рекомендовать пациенту оперативное лечение. В то же время, та или иная степень атипии имеет место и при доброкачественной тиреоидной патологии (диффузный и узловой зоб, аденоматозный зоб, фолликулярная аденома, тиреоидит) [14-16]. Для уточнения этого вопроса относительно изучаемой возрастной группы мы рассмотрели отдельно пациентов, у которых после проведения ТАПБ определялась "атипия фолликулярного эпителия" (51 из 420 информативных наблюдений или 12,1%). Полученные данные представлены в табл. 4.

Из анализа приведенных результатов следует, что в большинстве случаев (80,4%) атипия фолликулярного эпителия сопутствует доброкачественным поражениям щитовидной железы, чаще всего (43,1%) – фолликулярной аденоме.

Вместе с тем, из 51 заключения ТАПБ о наличии "атипии фолликулярного эпителия" в 7 случаях по ЭГИ (13,7% от группы "атипия") и в 10 случаях по ПГЗ (19,6% от группы "атипия") была установлена карцинома ЩЖ (7 из них представляли собой папиллярную карциному). Отсюда следует, что атипия фолликулярного эпителия в изучаемой возрастной группе, состоящей в основном из детей до 15 лет, может в достаточно большом проценте случаев сочетаться со злокачественным процессом в ЩЖ. При этом характерные для папиллярной карциномы цитологические особенности не проявляются. Таким образом, сочетание признаков атипии фолликулярного эпителия с наличием доброкачественной (43,1% от группы "атипия") или злокачественной (19,6% от группы "атипия") опухоли щитовидной железы полностью оправдывает в подобной ситуации выбор клиницистов в пользу хирургического лечения.

Из результатов ЭГИ особого внимания заслуживает заключение "фолликулярная неоплазия" (табл. 5, 6). Это заключение, бесспорно, носит неопределенный характер и подразумевает наличие инкапсулированной опухоли из клеток фолликулярного эпителия различного гистологического строения (о чем указывается в описании препарата) без признаков инвазивного роста в сосуды капсулы опухоли или за ее пределы на замороженных срезах. Окончательное исследование многочисленных парафиновых срезов не исключает выявления признаков сосудистой инвазии (ПГЗ в таком случае – "фолликулярная карцинома") или же комплекса изменений в ядрах клеток опухоли, характерных для фолликулярного варианта папиллярной карциномы (которые не проявились при цитологическом анализе пунктата после ТАПБ или на замороженных срезах при ЭГИ). В этой связи уместно еще раз напомнить, что папиллярные карциномы детей, которые составляют 68,9% в анализи-

Таблица 4. Заключение ЭГИ, ПГЗ и их сочетания у пациентов с заключением "атипия фолликулярного эпителия" при проведении ТАПБ

| Методы исследования, заключения     | Всего                            | %    |      |
|-------------------------------------|----------------------------------|------|------|
| <i>Заключение ЭГИ</i>               |                                  |      |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ            | 7                                | 13,7 |      |
| Нельзя исключить карциному ЩЖ       | 1                                | 2,0  |      |
| Фолликулярная неоплазия ЩЖ          | 20                               | 39,2 |      |
| Узловой зоб                         | 16                               | 31,4 |      |
| Многоузловой зоб                    | 6                                | 11,8 |      |
| Кистозно трансформированный узел ЩЖ | 1                                | 2,0  |      |
| Итого:                              | 51                               | 100  |      |
| <i>Заключение ПГЗ</i>               |                                  |      |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ            | 7                                | 13,7 |      |
| Фолликулярная карцинома ЩЖ          | 2                                | 3,9  |      |
| Оксифильноклеточная карцинома ЩЖ    | 1                                | 2,0  |      |
| Аденома ЩЖ                          | 22                               | 43,1 |      |
| Кистаденома ЩЖ                      | 2                                | 3,9  |      |
| Узловой зоб                         | 9                                | 17,6 |      |
| Многоузловой зоб                    | 4                                | 7,8  |      |
| Многоузловой аденоматозный зоб      | 4                                | 7,8  |      |
| Итого:                              | 51                               | 100  |      |
| <i>Заключение ЭГИ</i>               | <i>Заключение ПГЗ</i>            |      |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ            | Папиллярная карцинома ЩЖ         | 6    | 11,8 |
| Папиллярная карцинома ЩЖ            | Оксифильноклеточная карцинома ЩЖ | 1    | 2,0  |
| Узловой зоб                         | Папиллярная карцинома ЩЖ         | 1    | 2,0  |
| Фолликулярная неоплазия ЩЖ          | Фолликулярная карцинома ЩЖ       | 2    | 3,9  |
| Нельзя исключить карциному ЩЖ       | Многоузловой зоб                 | 1    | 2,0  |
| Фолликулярная неоплазия ЩЖ          | Аденома ЩЖ                       | 17   | 33,3 |
| Фолликулярная неоплазия ЩЖ          | Многоузловой аденоматозный зоб   | 1    | 2,0  |
| Узловой зоб                         | Аденома ЩЖ                       | 5    | 9,8  |
| Узловой зоб                         | Кистаденома ЩЖ                   | 1    | 2,0  |
| Узловой зоб                         | Узловой зоб                      | 9    | 17,6 |
| Многоузловой зоб                    | Многоузловой зоб                 | 3    | 5,9  |
| Многоузловой зоб                    | Многоузловой аденоматозный зоб   | 3    | 5,9  |
| Кистозно трансформированный узел ЩЖ | Кистаденома ЩЖ                   | 1    | 2,0  |
| Итого:                              |                                  | 51   | 100  |

руемой группе, в большинстве случаев имеют солидно-фолликулярное строение и нередко отличаются по ядерным характеристикам от папиллярных карцином у взрослых [3, 20, 21]. Следует также отметить, что подобные трудности испытывают и другие авторы при цитологической и гистологической диагностике инкапсулированных фолликулярных неоплазий [23].

Вместе с тем, анализ полученных данных (табл. 5) свидетельствует, что в большинстве случаев (89%) "фолликулярная неоплазия" при патогистологическом исследовании парафиновых срезов являлась доброкачественной патологией, чаще всего (72,5%) - фолликулярной аденомой. 7 опухолей (6,4%) представляли собой минимально инвазивную

Таблица 5. Заключение ТАПБ и ПГЗ у пациентов с заключением "фолликулярная неоплазия" по ЭГИ

| Методы исследования, заключения                                   | Всего | %    |
|---|-------|------|
| <i>Заключение ТАПБ</i>  |       |      |
| Подозрение на карциному ЩЖ  | 2     | 1,8  |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | 10    | 9,2  |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | 20    | 18,3 |
| Аденома ЩЖ  | 6     | 5,5  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | 23    | 21,1 |
| Узловой зоб   | 12    | 11,0 |
| Узловой зоб с кистовидной дегенерацией                            | 9     | 8,3  |
| Кистовидная дегенерация тканей ЩЖ                                 | 11    | 10,1 |
| Узел из оксифильных клеток  | 4     | 3,7  |
| Выраженная пролиферация фолликулярного эпителия                   | 6     | 5,5  |
| Обилие микрофолликулярных структур                                | 3     | 2,8  |
| Неинформативный препарат  | 3     | 2,8  |
| Итого:  | 109   | 100  |
| <i>Заключение ПГЗ</i>   |       |      |
| Папиллярная карцинома ЩЖ  | 4     | 3,7  |
| Фолликулярная карцинома ЩЖ  | 7     | 6,4  |
| Медуллярная карцинома ЩЖ  | 1     | 0,9  |
| Аденома ЩЖ  | 79    | 72,5 |
| Кистаденома ЩЖ  | 6     | 5,5  |
| Узловой зоб   | 7     | 6,4  |
| Многоузловой зоб  | 2     | 1,8  |
| Многоузловой аденоматозный зоб                                    | 3     | 2,8  |
| Итого:  | 109   | 100  |

фолликулярную карциному, 4 (3,7%) - инкапсулированную папиллярную карциному фолликулярного или фолликулярно-солидного строения и 1 (0,9%) – инкапсулированную медуллярную карциному солидного строения (дифференциальная диагностика в данном случае проводилась с помощью иммуногистохимической реакции с антителами к кальцитонину). В целом, полученные данные дают основания хирургам ограничиваться органосохраняющей операцией при отсутствии признаков злокачественного процесса при проведении ТАПБ и заключении ЭГИ "фолликулярная неоплазия". Минимальным объемом вмешательства в таких случаях является гемитиреоидэктомия. Вопрос о целесообразности повторной операции при выявлении признаков злокачественного роста по ПГЗ, как мы указывали выше, рассматривается на клиническом консилиуме с учетом возраста пациента, размеров опухоли, ее локализации и инвазивных свойств.

В контексте рассматриваемой проблемы заслуживает также дополнительного внимания вопрос о целесообразности проведения ТАПБ и ЭГИ одному и тому же пациенту. Существует мнение [14], согласно которому как ТАПБ, так и ЭГИ способны выявить папиллярную карциному (причем ТАПБ отдается предпочтение в случае фолликулярного варианта папиллярной карциномы) и не могут дать однозначного ответа при минимально инвазивной фолликулярной карциноме. Отсюда следует, что при использовании ТАПБ интраоперационное ЭГИ может не проводиться.

Таблица 6. Сочетания заключений ТАПБ и ПГЗ у пациентов с заключением "фолликулярная неоплазия" по ЭГИ

| Методы исследования, заключения                                   |                                | Всего | %    |
|---|--------------------------------|-------|------|
| <i>Заключение ТАПБ</i>  | <i>Заключение ПГЗ</i>          |       |      |
| Подозрение на карциному ЩЖ  | Папиллярная карцинома ЩЖ       | 1     | 0,9  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Папиллярная карцинома ЩЖ       | 1     | 0,9  |
| Узловой зоб   | Папиллярная карцинома ЩЖ       | 1     | 0,9  |
| Узловой зоб с кистовидной дегенерацией                            | Папиллярная карцинома ЩЖ       | 1     | 0,9  |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | Фолликулярная карцинома ЩЖ     | 3     | 2,8  |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | Фолликулярная карцинома ЩЖ     | 2     | 1,8  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Фолликулярная карцинома ЩЖ     | 2     | 1,8  |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | Медуллярная карцинома ЩЖ       | 1     | 0,9  |
| Цитологически трудно дифференцировать между карциномой и аденомой | Аденома ЩЖ                     | 6     | 5,5  |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | Аденома ЩЖ                     | 17    | 15,6 |
| Аденома ЩЖ  | Аденома ЩЖ                     | 6     | 5,5  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Аденома ЩЖ                     | 16    | 14,7 |
| Узловой зоб   | Аденома ЩЖ                     | 10    | 9,2  |
| Узловой зоб с кистовидной дегенерацией                            | Аденома ЩЖ                     | 7     | 6,4  |
| Кистовидная дегенерация ткани ЩЖ                                  | Аденома ЩЖ                     | 4     | 3,7  |
| Узел из оксифильных клеток  | Аденома ЩЖ                     | 3     | 2,8  |
| Выраженная пролиферация фолликулярного эпителия                   | Аденома ЩЖ                     | 5     | 4,6  |
| Обилие микрофолликулярных структур                                | Аденома ЩЖ                     | 3     | 2,8  |
| Неинформативный препарат  | Аденома ЩЖ                     | 2     | 1,8  |
| Подозрение на карциному ЩЖ  | Кистаденома ЩЖ                 | 1     | 0,9  |
| Кистовидная дегенерация тканей ЩЖ                                 | Кистаденома ЩЖ                 | 3     | 2,8  |
| Узел из оксифильных клеток  | Кистаденома ЩЖ                 | 1     | 0,9  |
| Неинформативный препарат  | Кистаденома ЩЖ                 | 1     | 0,9  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Узловой зоб                    | 2     | 1,8  |
| Узловой зоб с кистовидной дегенерацией                            | Узловой зоб                    | 1     | 0,9  |
| Кистовидная дегенерация тканей ЩЖ                                 | Узловой зоб                    | 3     | 2,8  |
| Выраженная пролиферация фолликулярного эпителия                   | Узловой зоб                    | 1     | 0,9  |
| Узловой зоб   | Многоузловой зоб               | 1     | 0,9  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Многоузловой зоб               | 1     | 0,9  |
| Атипия фолликулярного эпителия                                    | Многоузловой аденоматозный зоб | 1     | 0,9  |
| Аденоматозный узел ЩЖ   | Многоузловой аденоматозный зоб | 1     | 0,9  |
| Кистовидная дегенерация тканей ЩЖ                                 | Многоузловой аденоматозный зоб | 1     | 0,9  |
| Итого:  |                                | 109   | 100  |

В отношении фолликулярной карциномы мы можем только подтвердить указанную точку зрения об ограниченности возможностей в этом случае как ТАПБ, так и ЭГИ. Однако в случаях папиллярной карциномы наши данные не совсем согласуются с указанной точкой зрения. Так, табл. 2 наглядно демонстрирует, что из 127 папиллярных карцином по ПГЗ только 72 случая (56,7%) были однозначно распознаны обоими методами. При этом все заключения ТАПБ "папиллярная карцинома" совпали с окончательным патогистологическим заключением. "Подозрение на папиллярную карциному" при проведении ТАПБ указано в 22 случаях, из которых в 21 (95,5%) оно подтвердилось ЭГИ и ПГЗ. Таким образом, эту рубрику клиницистам необходимо рассматривать как высокодостоверный признак злокачественного процесса. Если объединить рубрики ТАПБ "папиллярная карцинома" и "подозрение на карциному", то из 122 информативных наблюдений в 96 (78,7%) папиллярная карцинома установлена в дооперационном периоде. Последующее проведение ЭГИ в наших наблюдениях повысило выявляемость папиллярной карциномы до 92,1% в случае однозначного ответа (117 наблюдений) и до 95,3% - при объединении с рубрикой "подозрение на карциному" (табл. 2).

Таким образом, наши данные отчетливо показывают, что у пациентов обозначенной возрастной группы применение трехэтапного морфологического анализа (цитологическое исследование пунктата после проведения ТАПБ – интраоперационное ЭГИ – заключительное патогистологическое исследование) является целесообразным для улучшения ранней диагностики папиллярной карциномы щитовидной железы и выбора адекватной тактики хирургического лечения.

## Выводы

1. Проведение ТАПБ с последующим цитологическим исследованием пунктата у детей, подростков и молодых взрослых, возраст которых во время аварии на ЧАЭС не превышал 18 лет, позволяет установить в дооперационном периоде папиллярную карциному ЩЖ в 60,7% информативных наблюдений и в 18,0% высказать подозрение на наличие карциномы (вместе - 78,7%).

2. Последующее проведение интраоперационного ЭГИ позволило повысить выявляемость папиллярной карциномы до 92,1% и в 3,1% случаев высказать подозрение на злокачественный характер процесса (вместе – 95,2%).

3. При заключениях ТАПБ+ЭГИ или ЭГИ "папиллярная карцинома" во всех случаях выполнялась тиреоидэктомия, дополненная при необходимости односторонней или двусторонней диссекцией шеи. При заключениях ТАПБ+ЭГИ или ЭГИ "подозрение на карциному" окончательное решение об объеме оперативного вмешательства зависело от интраоперационной картины, включающей размеры опухоли, ее локализацию, плотность, детали ЭГИ. При выявлении папиллярной карциномы только при заключительном патогистологическом исследовании (6 случаев, 4,7%) вопрос о целесообразности повторной операции рассматривался на клиническом консилиуме с учетом возраста пациента, размеров опухоли, ее локализации, инвазивных свойств.

4. Заключение "атипия фолликулярного эпителия", встречающееся при ТАПБ в 12,1% случаев, чаще всего (80,4%) сочетается с добро-

качественными поражениями щитовидной железы (43,1% с фолликулярной аденомой), но в 19,6% от группы "атипия" сопутствует злокачественному процессу в щитовидной железе, что полностью оправдывает в подобной ситуации выбор клиницистов в пользу хирургического лечения.

5. "Фолликулярная неоплазия" по заключению интраоперационного ЭГИ в большинстве случаев (89%) при окончательном патогистологическом исследовании оказывалась доброкачественной патологией, чаще всего (72,5%) фолликулярной аденомой, что дает основания хирургам в данной ситуации ограничиваться органосохраняющей операцией, как минимум гемитиреоидэктомией.

6. Применение трехэтапного морфологического анализа (цитологическое исследование пунктата после проведения ТАПБ – интраоперационное ЭГИ – заключительное патогистологическое исследование) у пациентов обозначенной возрастной группы повышает вероятность ранней диагностики папиллярной карциномы щитовидной железы и способствует выбору адекватной тактики хирургического лечения.

## Литература

1. Likhtarev I.A., Sobolev B.G., Kairo I.A. et al. Thyroid cancer in the Ukraine // *Nature*. 1995, **375**, p. 365.
2. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). М: Медицина, 1996. 208 с.
3. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). Киев: Чернобыльинтеринформ, 1997. 200 с.
4. Jacob P., Goulko G., Heidenreich W.F. et al. Thyroid cancer risk to children calculated // *Nature*. 1998, **392**, 31-32.
5. Tronko M.D., Bogdanova T.I., Komissarenko I.V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics // *Cancer*. 1999, **86**, N1, 149-156.
6. Tsyb A.F., Shakhtarin V.V., Lushnikov E.F. et al. Development of cancer and non-cancer thyroid diseases in children and adolescents after the Chernobyl accident // In: *Radiation and thyroid cancer*. G.Thomas, A.Karaoglou, E.D.Williams (eds.). World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 1999, 79-87.
7. Олейник В.А., Беникова Е.А., Гиперплазия щитовидной железы - норма или патология? // *Пробл. эндокринолог.* 1992, **38**, № 4, 13-14.
8. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. 256 с.
9. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Бирюков А.П., Эфендиев В.А. Эпидемиологические аспекты радиационного канцерогенеза (научный обзор) // *Радиация и риск*. 1995, вып. 6, 78-122.
10. Астахова Л.Н. (ред.). Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля. Минск, 1996. 214 с.
11. Williams E.D. Thyroid Cancer and the Chernobyl accident // *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.* 1996, **81**, N 1. 6-8.
12. Sobolev B., Likhtarev I.A., Kairo I. et al. Radiation risk assessment of the thyroid cancer in Ukrainian children exposed due to Chernobyl // *The radiological consequences of the Chernobyl accident*. ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg. 1996, 741-748.
13. Hedinger Chr., Williams E., Sobin L. *Histological typing of thyroid tumours*. WHO, 2nd ed. Berlin: Springer, 1988. 66 p.
14. LiVolsy V.A. *Surgical Pathology of Thyroid*. Philadelphia: Saunders. 1990. 422 p.
15. Rosai J., Cargangu M.L., Dellelis R.A. *Tumors of the Thyroid Gland*. Washington, D.C: Armed Forces Institute of Pathology, 1992. 343 p.
16. Kini S.R. *Thyroid. Guides to Clinical Aspiration Biopsy*. New York - Tokyo: Igaku-Shoin, 1989. 362 p.

17. Giovagnoli M.R., Pisani T., Drusco A. et al. Fine needle aspiration biopsy in the preoperative management of patients with thyroid nodules // *Anticancer Res.* 1998, N 5B, 3741-3745.
18. Ветшев П.С., Кузнецов Н.С., Чилингарида К.Е. и др. Оптимальный диагностический комплекс в хирургическом лечении узлового зутиреоидного зоба // *Пробл. эндокринолог.* 1998, N 2, 14-18.
19. Аветисян И.Л., Яровой А.О., Гульчий Н.В. Прицельная тонкоигольная биопсия узловых образований щитовидной железы в ранней диагностике тиреоидной карциномы // *Клин. хирургия.* 1999, N 1, 106-110.
20. Harach H.R. and Williams E.D. Childhood thyroid cancer in England and Wales // *Brit. J. Cancer.* 1995, 72, 777-783.
21. Williams E.D., Tronko N.D. (eds.). Molecular, biological characterization of childhood thyroid cancer. ECSC-EC-EAEC: Brussels-Luxemburg, 1996. 105 p.
22. Болгов М.Ю. Теоретические принципы разработки компьютерной истории болезни в хирургии // *Клин. хирургия.* 1999, N 1, 38-41.
23. Baloch Z.W., Gupta P.K., Sack Yu.GH., LiVolsi V.A. Follicular variant of papillary carcinoma. Cytologic and histologic correlation // *Am. J. Clin. Pathol.* 1999, 111, N2, 216-222.

**Характеристика результатів тонкоігольної аспіраційної біопсії та експрес-гістологічного дослідження за умов хірургічного лікування вузлової патології щитовидної залози**

М.Ю. Болгов, І.В. Комісаренко, Т.І. Богданова, Ю.М. Божок, О.В. Епштейн, С.Й. Рибаків, А.Є. Коваленко, О.Г. Лисенко, С.В. Чернишов, О.В. Омельчук, В.Г. Козирицький, Л.Ю. Зурнаджи

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

Проведений аналіз результатів доопераційної тонкоігольної аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) та патогістологічних заключень (ПГЗ) у 469 пацієнтів (вік яких на час Чорнобильської аварії не перевищував 18 років), яких було оперовано у клініці інституту з приводу вузлової патології щитовидної залози (ЩЗ) у 1994-1999 рр. Кількість карцином ЩЗ за ПГЗ складала 137 випадків (29,2%), з яких 127 (92,7% від загальної кількості карцином) були папілярними. Проведення ТАПБ з наступним цитологічним дослідженням пунктату дозволило встановити у доопераційному періоді у означеної вікової групи хворих папілярну карциному ЩЗ у 74 з 122 інформативних спостережень (60,7%) та у 22 (18,0%) висловити підозру на наявність карциноми (разом – 78,7%). Подальше проведення інтраопераційного ЕГД дозволило визначити папілярну карциному у 117 випадках з 127 (92,1%) та в 4 випадках (3,1%) висловити підозру на "злоякісний характер процесу" (разом - 95,2%). Об'єм оперативного втручання за заключеннями ТАПБ+ЕГД чи ЕГД "папілярна карцинома" – тиреоїдектомія, доповнена за необхідністю однобічною чи двобічною дисекцією ший. Відсутність ознак злоякісного процесу після проведення ТАПБ у поєднанні з наявністю під час ЕГД фолікулярної пухлини ("фолікулярна неоплазія") у 89% випадків за ПГЗ характеризувалась доброякісним ураженням ЩЗ, що дозволяє обмежуватися у подібних випадках проведенням органозберігаючої операції. Таким чином, для вибору адекватної тактики хірургічного лікування вузлової патології ЩЗ у хворих, які на час аварії на ЧАЕС знаходилися у дитячому та підлітковому віці, доцільне послідовне проведення як доопераційної ТАПБ, так і інтраопераційного ЕГД.

**Characterization of the results of fine needle aspiration biopsy and express-histological study in surgical treatment of nodular thyroid pathology**

M.Yu.Bolgov, I.V.Komisarenko, T.I.Bogdanova, Yu.M.Bozhok, E.V.Epshtein, S.I.Rybakov, A.E.Kovalenko, A.G.Lysenko, S.V.Chernyshov, A.V.Omelchuk, V.G.Kozyritsky, L.Yu.Zurnadzhy

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

The results of preoperative fine needle aspiration biopsy (FNAB), intraoperative express-histological study (EHS), and pathohistological diagnosis (PHD) in 469 patients whose age at the time of the Chernobyl accident did not exceed 18 years and who were operated at the Clinic of the Institute of Endocrinology for nodular thyroid pathology in 1994-1999 were analysed. The number of thyroid carcinomas according to PHD was 137 cases (29,2%) among which 127 (92,7% of total number of carcinomas) were papillary ones. FNAB followed by cytologic study of puncture material allowed to establish in preoperative period papillary thyroid carcinoma in this age group in 74 out of 122 informative specimens (60,7%), and to suspect carcinoma in 22 cases (18,0%) (a total of 78,7%). Further performance of intraoperative EHS allowed to establish a papillary carcinoma in 117 cases out of 127 (92,1%), and to suspect the malignant process in 4 cases (3,1%) (a total of 95,2%). The extent of surgery in the presence of FNAB + EHS or EHS diagnosis "papillary carcinoma" was thyroidectomy, supplemented, if necessary, by unilateral or bilateral neck dissection. Absence of signs of malignancy when performing FNAB associated with follicular tumor ("follicular neoplasia") by EHS was characterized in 89% of cases according to PHD by a benign thyroid lesion, which allows to limit oneself in such cases to a organ-preserving surgery. Thus, in order to choose adequate tactics of surgical treatment of nodular thyroid pathology in patients who were children or adolescents during the Chernobyl accident, it is advisable to perform both preoperative FNAB and intraoperative EHS.

## ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Т.М. Кучмеровська

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, 01030 Київ, Україна

Грунтуючись на даних літератури, узагальнено відомості щодо такого ускладнення цукрового діабету, як діабетична нейропатія. Наведені результати досліджень механізмів, які лежать в основі розвитку центральної та периферичної діабетичної нейропатії. Показана роль поліолового шляху обміну глюкози, змін окисно-відновного стану нікотинамідних динуклеотидів та ряду інших факторів у розвитку діабетичної нейропатії. Продемонстровано, що сприятливі терапевтичні ефекти нікотинаміду та його біоактивних похідних на функціонування нервової системи при цукровому діабеті реалізуються завдяки їх безпосередньому впливу на процеси внутрішньоклітинного метаболізму та передачі нервових імпульсів, що забезпечує їх використання як антидіабетичних препаратів.

*Ключові слова:* цукровий діабет, центральна та периферична нейропатія, поліоловий шлях, сорбітол, окисно-відновний стан, нікотинамід

В останні десятиріччя в багатьох країнах світу захворюваність цукровим діабетом та прояви його ускладнень різко зросли. Порушення обміну речовин при цукровому діабеті призводять до змін функціональної активності всіх органів і систем. Діабет в залежності від причин виникнення, тривалості та ряду інших чинників, як правило, супроводжується ускладненнями, до яких відносяться макро- та мікроангіопатія, нефропатія, остеоартропатія, ураження шкіри, а також нейропатія [1].

Згідно з даними різних авторів, частота діабетичної полінейропатії коливається від 20 до 93% [2]. Вивчення нейрохімічних механізмів, що лежать в основі дисфункції центральної та периферичної нервової системи при цукровому діабеті, і тепер актуальне, оскільки патогенез цього ускладнення досліджений недостатньо.

Можливими механізмами, які започатковують розвиток діабетичних нейропатій, можуть бути порушення аксонального транспорту, акумуляції сорбітола та фруктози в результаті активації поліолового шляху обміну глюкози, глікозилювання білків нерва, гіперглікемія, зменшення вмісту міоїнозитулу у нерві та зміни в метаболізмі поліфосфоїнозитидів [3-5]. Слід також зазначити, що при цукровому діабеті, крім декомпенсації вуглеводного обміну, підвищується рівень холестерину, загальних ліпідів та ліпідів низької густини на тлі зниження рівня ліпопротеїдів високої густини [6]. Всі ці порушення ліпідного обміну дають змогу припустити, що патогенетичні процеси виникнення ускладнень цукрового діабету, в тому числі і нейропатій, зв'язані з порушеннями структури і функції біологічних мембран [7], що, в свою чергу, призводить до розвитку дегенеративних процесів в тканинах [8].

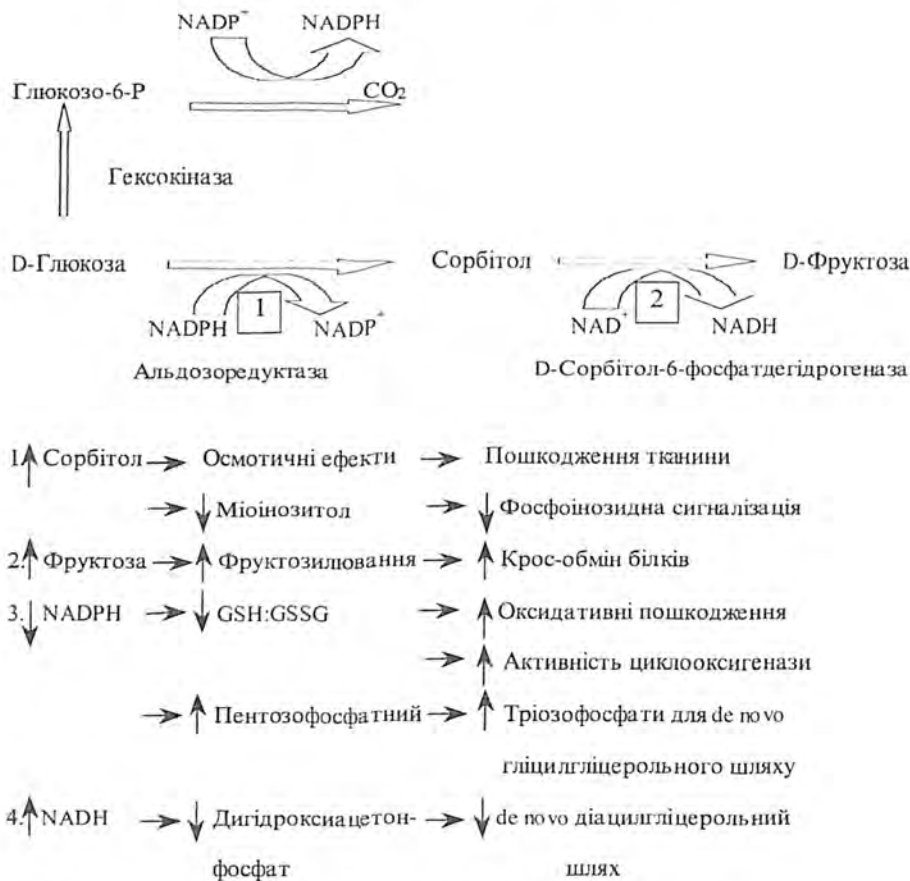
Однак це далеко не всі метаболічні дефекти, які притаманні діабету.

Вважають, що первинним фактором, який відповідальний за розвиток багатьох ускладнень діабету, є тривала гіперглікемія [9]. Не виключено, що гіперглікемія призводить до пошкодження тканин, спричиняючи, як гострі зворотні порушення процесів в метаболізмі клітин, так і структурні зміни макромолекул. Серед зворотних змін є порушення метаболізму поліолів, яке відіграє суттєву роль у розвитку діабетичної нейропатії [10].

### Поліоловий шлях обміну глюкози у розвитку діабетичних нейропатій

Не дивлячись на те, що причини, які призводять до розвитку діабетичної нейропатії, залишаються не з'ясованими, однак доведено залучення до механізмів виникнення та перебігу діабетичних нейропатій поліолового шляху обміну глюкози [10, 11]. Підвищена його активація, яка супроводжується накопиченням сорбітолу в тканинах, в свою чергу, призводить до компенсаторного зменшення пулу інших осмолітів [12].

На малюнку представлена направленість порушень процесів, які відбуваються в результаті активації поліолового шляху обміну глюкози.



Мал. Поліоловий шлях обміну глюкози та наслідки його активації.

Перша реакція поліолового шляху обміну глюкози каталізується альдозоредуктазою (КФ 1.1.1.21), під впливом якої нефосфорильована глюкоза конвертується в сорбітол, друга - D-сорбітол-6-фосфатдегідрогеназою (КФ 1.1.1.140), під впливом якої сорбітол перетворюється у фруктозу. Ці ферменти локалізуються у цитоплазмі і знаходяться у багатьох тканинах, включаючи периферичні нерви [13]. Вони не чутливі до інсуліну, і тому їх активність повністю обумовлюється доступністю субстратів. З цього витікає, що при збільшенні концентрації глюкози збільшується і швидкість продукції сорбітолу та фруктози.

Ферментом, лімітуючим швидкість цих двох послідовних реакцій, служить D-сорбітол-6-фосфатдегідрогеназа, у зв'язку з чим сорбітол накопичується в тканинах в значно більших кількостях, ніж фруктоза. Обидва ферменти мають широку субстратну специфічність, каталізуючи перетворення багатьох поліолів (поліоловий шунт). Вони виявлені в багатьох тканинах, але найбільша їх активність встановлена у шванівських клітинах периферичних нервів, епітелії кришталика, мозковому шарі нирок, острівцевому апараті підшлункової залози, артеріях та сітківці [13,14].

У результаті накопичення сорбітолу порушуються осмотичні явища та змінюється поглинання міоїнозитулу [15], що, в свою чергу, супроводжується зменшенням в тканинах фосфоїнозитидів і обумовлює зменшення гідролізу фосфатидилінозитолдифосфату та уповільнення утворення діацилгліцеролу [16], який є регуляторним

активатором протеїнкінази С [17]. Зміни вмісту діацилгліцеролу, в свою чергу, призводять до порушення активації протеїнкінази С, що супроводжується зменшенням активності  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТРази, як показано для нервів [18, 19], або ж збільшенням активності ферменту у корі нирок та їх мозковому шарі [20-22]. Слід відмітити також, що при галактоземії у щурів або мишей, коли розвивається нейропатія, подібна до діабетичної, відмічається підвищення у нервах активності  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТРази, що є доказом того, що зміни активності ферменту можуть спричинити інші фактори [23, 24].

За нормальних умов у тканинах по сорбітоловому шляху обмінюється до 1% внутрішньоклітинної глюкози, а в патологічних умовах - до 10% [25].

Підвищена утилізація NADPH в результаті активації поліолового шляху супроводжується зменшенням рівня відновленого глутатіону [26]. Крім того, інтенсивне використання NADPH активує пентозофосфатний шлях, забезпечуючи тріозофосфатні інтермедіати для синтезу *de novo*. У теперішній час вважають, що внутрішньоклітинна акумуляція сорбітолу більшою мірою, ніж глюкози та фруктози, обумовлює виникнення діабетичних катаракт, нейропатій та ангіопатій, хоча глюкоза та фруктоза також спричинюють порушення клітинної осморегуляції, що служить біохімічною опорою клітинної патології [27]. Так, показано, що у кришталику при діабеті, за умов інтенсифікації поліолового шляху, рівень фруктози збільшується у 23 рази [28], а неензиматичне фруктозилювання в тканинах відбувається більш інтенсивно у порівнянні з глікозилюванням, що є свідченням наявності зв'язку між ними [29]. Продемонстровано, що в результаті посиленого глікозилювання утворюється надмірна кількість інтра- та екстраклітинних кінцевих продуктів у периферичних нервах, що відіграє суттєву роль в розвитку діабетичної нейропатії. Не виключено, що глікозилювані білки, кількість яких збільшується в периферичних нервах при експериментальному діабеті, відіграють певну патогенетичну роль у функціональних і структурних змінах, що відбуваються у них [30, 31].

Функціонування поліолового шляху тісно пов'язано з гліколізом та пентозофосфатним циклом [32]. Так, перетворення глюкози в сорбітол відбувається за участю NADPH, наслідком чого є конкуренція з іншими NADPH-залежними реакціями. NADPH необхідний в організмі для окисного перетворення, яке веде до відновлення глутатіону (сильний антиоксидант, який захищає клітинні компоненти від шкідливої дії окисників) [33] та для синтезу жирних кислот і холестерину. Головним джерелом NADPH у більшості тканин є пентозофосфатний цикл, інтенсивність якого визначає співвідношення NADP/NADPH. Перетворення сорбітолу у фруктозу відбувається за участю NAD, що конкурує з гліколізом у гліцеральдегіддегідрогеназній реакції. Крім того, підвищення співвідношення NADH/NAD веде до збільшення перетворення діоксиацетонфосфату в гліцерол-3-фосфат, пірувату в лактат та зменшення утворення 3-фосфогліцерату з гліцеральдегід-3-фосфату. Збільшення активності поліолового шляху обумовлює збільшення активності фосфоглюконатного окисного шляху пентоз та збільшення утворення NADH, що може призводити до змін співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар цитозолу.

Для з'ясування внеску ключових ферментів поліолового шляху обміну глюкози у формування комплексу патологічних змін, які характерні для діабетичної нейропатії, ми провели дослідження, які показали, що активність згаданих ферментів у сідничному нерві при діабеті значно змінюється: активність альдозоредуктази підвищена на 78%, в той час як активність сорбітолдегідрогенази, навпаки, знижена на 49% у порівнянні з контролем.

При введенні нікотинοїл-ГАМК, кон'югату нікотинοвої кислоти і ГАМК, та інгібітора альдозоредуктази AL-1576 спостерігалась зворотна картина: активність альдозоредуктази знижувалась на 23 і 37%, а активність сорбітолдегідрогенази підвищувалась на 17 і 30%, відповідно, у порівнянні з показниками діабетичних тварин. Тобто, досліджувані сполуки частково нормалізували поліоловий шлях, причому інгібітор альдозоредуктази AL-1576 проявляв більш виражену коригуючу дію.

На цей час досить аргументовано припускають, що у порушеннях клітинної осморегуляції важливе місце належить внутрішньоклітинній концентрації сорбітолу

[34]. Вже протягом декількох десятиріч існує концепція, що гідратація тканин може бути частиною етіології діабетичної нейропатії [35]. До того ж, в результаті обумовленої надлишком сорбітолу гіперосмолярності, відбувається гідратація клітин з акумуляцією  $\text{Na}^+$  та одночасною втратою  $\text{K}^+$ . Внутрішньоклітинне співвідношення цих катіонів є більш суттєвим для регуляції активності  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТРази, ніж позаклітинне їх співвідношення [36].

Нормальний градієнт  $\text{Na}^+$  забезпечує частиною енергії функціонування в плазматичних мембранах  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обмінника. Відомо, що порушення внутрішньоклітинного гомеостазу  $\text{Ca}^{2+}$  при цукровому діабеті присутнє практично у всіх інсулінчутливих тканинах [37]. Показано, що стимуляція периферичних нервів викликає збільшення входу  $\text{Ca}^{2+}$ , що активує глікогеноліз і, можливо, служить регуляторним фактором інших процесів [38]. Ми показали, що для підтримання гомеостазу кальцію в синапсосомах, який бере участь в механізмі вивільнення нейромедіаторів з нервових закінчень, суттєву роль відіграє нікотинамід, оскільки він сприяє підтриманню синапсосомального пулу  $\text{Ca}^{2+}$ , котрий при діабеті зазнає суттєвих змін [39].

Доказом патогенетичної ролі сорбітолу в розвитку ускладнень цукрового діабету можуть бути численні експериментальні дані з використанням інгібіторів альдозоредуктази, застосування яких запобігає утворенню сорбітолу в аорті, кришталику та еритроцитах [40-42]. Нормалізуюча дія інгібіторів альдозоредуктази (AL-1576, сорбініл і унітіол), а також похідних вітаміну РР, нікотинамід і нікотиноіл-ГАМК (таблиця), повна або часткова, в залежності від використаного препарату, не тільки на поліоловий шлях, але й на  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТРазну активність, а також на редокс-стан NAD(P)-пар цитозолію в мозку, сідничному нерві та корі нирок показана у відділі біохімії коферментів Інституту біохімії НАН України [43-47].

Таблиця. Активність ферментів поліолового шляху обміну глюкози у сідничному нерві щурів, нмоль субстрату на 1 мг білка за 1 хв ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

| Група Тварин                                | Контроль   | Діабет      | Діабет + нікотиноіл-ГАМК | Діабет + AL-1576 |
|---|------------|-------------|--------------------------|------------------|
| Показник                                    |            |             |                          |                  |
| Активність альдозоредуктази                 | 42,30±4,69 | 75,20±5,75* | 57,84±5,02**             | 47,68±4,82**     |
| Активність D-сорбітол-6-фосфатдегідрогенази | 13,51±1,72 | 6,84±0,66*  | 7,97±0,70                | 8,85±0,74**      |

Примітка: \* - різниця у порівнянні з контролем вірогідна,  $P < 0,05$ ; \*\* - різниця у порівнянні з показниками діабетичних тварин вірогідна,  $P < 0,05$ .

Основні закономірності патогенезу діабетичних ускладнень, індукованих поліоловим шунтом, були вивчені на тваринах, однак клінічні спостереження підтверджують подібний механізм розвитку ускладнень у хворих на діабет. Так, існують дані, що у хворих на цукровий діабет збільшення концентрації сорбітолу та фруктози в сироватці крові та цереброспинальній рідині супроводжується значним виділенням цих сполук з сечею [48].

Тепер відомо, що розвиток діабетичної нейропатії залежить від порушення судинних процесів [49, 50]. Дослідження останніх років підтвердили наявність потовщення базальної мембрани капілярів, гіперплазії перичитів базальної мембрани та збільшення перисудинного простору в периферичних нервах у хворих на діабет, що протікає з клінікою полінейропатії [51-54].

За умов діабетичних нейропатій відбуваються суттєві зміни у функціонуванні мозку [4, 52]. Мозок, периферичні нерви та інші інсуліннезалежні тканини мають концентрацію глюкози в цитоплазмі, яка відображає ступінь гікемії. При нормоглікемії в тканині мозку людини і тварин вміст глюкози становить в середньому 1,5-4,5 мкмоль/г, в той час як при гіперглікемії не тільки змінюється рівень глюкози в

крові та мозку, але і порушується її транспорт [55]. При експериментальному діабеті також зменшується кількість метаболітів моноамінів та зменшується транспорт серотоніну, норадреналіну і дофаміну, в той час як вміст моноамінів не змінюється [52, 56]. Такі порушення можуть бути наслідком зменшення кількості тирозину і триптофану (попередника біосинтезу моноамінів в мозку) в результаті порушень метаболізму триптофану, що, в свою чергу, призводить до змін у функціонуванні кінуренінового та триптамінового шляху обміну триптофану [57]. Проведені нами дослідження свідчать про те, що при діабеті порушуються процеси нейротрансмісії. Так, у діабетичних і галактоземічних щурів поглинання серотоніну синаптосомами головного мозку знижується у порівнянні з контролем, в той час як поглинання ГАМК та вивільнення серотоніну та ГАМК підвищується у тварин обох груп. Інгібітор альдозоредуктази AL-1576 частково корегує процеси захвату та вивільнення медіаторів [45, 58-60]. Одержані результати свідчать про те, що при цукровому діабеті порушення процесів нервової передачі може спричиняти формування центральної нейропатії. Нікотинамід, нікотиноіл-ГАМК та інгібітори альдозоредуктази, з одного боку, модулюючи процеси захвату та вивільнення деяких медіаторів у мозку діабетичних щурів *in vivo*, очевидно, реалізують свою дію опосередковано через NAD, котрий специфічно зв'язується синаптичними мембранами [61] у випадку NAm та нікотиноіл-ГАМК, та - через вплив на мембранні структури у випадку інгібіторів альдозоредуктази, а з другого боку, нормалізуючи редокс-стан вільних NAD(P)/NAD(P)H пар у мозку та сидничному нерві, сприяють їх нормальному функціонуванню. Крім того, застосування інгібіторів альдозоредуктази, AL-1576 та ізодибуту, показало, що активність ангіотензин-1-перетворюючого ферменту в гіпоталамусі та передньому гіпофізі, а також активність калікреїнів в довгастому мозку відновлюються до контрольних величин, що свідчить про те, що нормалізація поліолового шляху призводить до корекції механізмів, які відповідальні за підтримання необхідного співвідношення таких нейропептидів, як ангіотензин II та брадікінін, які проявляють гіпер- та гіпотензивну дію, відповідно [62].

Слід зазначити також, що в мозку діабетичних тварин присутні специфічні для діабету ураження дрібних судин головного мозку за типом центральної мікроангіопатії [63].

Сучасні уявлення про патогенез ускладнень при діабеті не вичерпуються вищенаведеними даними. Скоріше всього, нейропатія є результатом одночасної дії багатьох причин, які ще остаточно не з'ясовані. У зв'язку з цим лікування цукрового діабету, а також його ускладнень вимагає пошуку ефективних засобів, які були б здатні регулювати не тільки рівень цукру крові, а також метаболічні шляхи обміну як вуглеводів, так і інших речовин. Так, показано, що короткий термін (3 год) інфузії С-пептиду у фізіологічних кількостях може поліпшувати функціонування автономних нервів у пацієнтів з інсулінозалежним діабетом [64]. На щурах встановлено, що наявним змінам метаболізму фосфатидилінозитол-4,5-дифосфату у периферичних нервах можна запобігти, якщо почати інсулінову терапію зразу після індукції хвороби [65].

Нещодавно також було виявлено, що низка фармакологічних агентів поліпшують функціонування нервів при експериментальному діабеті, підвищуючи швидкість кровотоку біля нервів. До цих препаратів відносяться: антагоніст кальцію ніфедіпін, блокатор  $\alpha$ -адренергічного рецептора празозин, похідне нікотинової кислоти ніцерітрол, інгібітор ферменту, що перетворює ангіотензин - лізінопріл, блокатор рецептора ангіотензину II, ліпоева кислота, фактор росту нерва, інгібітори альдозоредуктази [66-68] та ін. Крім того, показано, що аміногуанідин, котрий знижує синтез кінцевих продуктів глікозилювання, запобігає ішемії нерва та поліпшує його провідність при стрептозотодиновому діабеті, діючи на мікросудини нерва [69, 70].

Механізм розвитку та перебігу ускладнень діабету, в тому числі і нейропатій, дуже складний. Стає очевидним, що діабетична нейропатія є багатофакторним порушенням, при якому різні метаболічні зміни взаємозв'язані. Це цілий комплекс порушень, прояв яких в уразливих місцях не можна пояснити лише простим наслідком гіперглікемії, активації поліолового шляху обміну глюкози та іншими процесами, про що свідчать приведені вище дані.

Однак аналіз результатів досліджень діабетичних нейропатій, проведених на людях і тваринах, поглиблює наші знання щодо біохімічних основ патогенезу цього ускладнення цукрового діабету. Одне з провідних місць в розвитку діабетичної нейропатії належить поліоловому шляху та тим змінам у метаболізмі, які виникають в результаті його активації. Тому розуміння взаємозв'язків між різними метаболічними і молекулярними процесами, які присутні за умов діабетичних нейропатій, дасть можливість в недалекому майбутньому не тільки ідентифікувати фактори ризику розвитку діабетичних нейропатій, але й більш повно з'ясувати їх механізми.

## Література

1. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy // *Diab. Metab. Rev.* 1995, **11**, 193-225.
2. Melton L.J., Dyck P.J. Epidemiology // *Diabetic neuropathy*. P.J.Dyck, P.K. Thomas et al. (eds.). Philadelphia, 1987, 27-35.
3. Beggs J., Johnson P.C., Olafsen A. et al. Transperineurial arterioles in human sural nerve // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991, **6**, 704-718.
4. Mooradian A.D. Diabetic complications of the central nervous system // *Endocr. Rev.* 1988, **9**, 346-356.
5. Williamson J.R., Chang K., Frangos M. et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications // *Diabetes*. 1993, **42**, 801-813.
6. Bell M.E., Peterson R.G. and Eichberg J. Metabolism of phospholipids in peripheral nerve from rats with chronic streptozotocin-induced diabetes: increased turnover of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate // *J. Neurochem.* 1982, **39**, 192-200.
7. Татьянаенко Л.В., Шапошникова Г.И., Гулевская Т.Г., Смирнов Л.Д. Гормонально-метаболические сдвиги при возникновении диабетических ангиопатий // *Вопр. мед. химии.* 1998, **44**, 55-62.
8. Lin S.-J., Hong C.-Y., Chang M.-S. Increased aortic endothelial cell death and enhanced transendothelial macromolecular transport in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia*. 1994, **36**, 926-930..
9. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. The EURODIAB IDDM study group. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. 1996, **39**, 1377-1384.
10. Greene D.A., Sima A.A.F., Stevens M.J. et al. Aldose reductase inhibitors: an approach to the treatment of diabetic nerve damage // *Diabetes Metab. Rev.* 1995, **9**, 189-217.
11. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. 384 с.
12. Stevens M.J., Lattimer S.A., Kamijo M. et al. Osmolotically induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat // *Diabetologia*. 1993, **36**, 608-614.
13. Cameron N.E., Cotter M.A., Basso M., Hohman T.C. Comparison of the effects of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase on neurovascular function, nerve conduction and tissue polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia*. 1997, **40**, N 3, 271-281.
14. Tilton R.G., Chang K., Nyengaard J.R. et al. Inhibition of sorbitol dehydrogenase. Effects on vascular and neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes*. 1995, **44**, 234-242.
15. Greene D.A., Lattimer S.A., Sima A.A.F. Are disturbances of sorbitol, phosphoinositides, and  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  regulation involved in pathogenesis of diabetic nephropathy? // *Diabetes*. 1988, **37**, 688-693.
16. Zhu X., Eichberg J. 1,2-Diacyl-glycerol content and its arachidonyl-containing species are reduced in sciatic nerve from streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Neurochem.* 1990, **55**, 1087-1090.
17. Ahlgren S.C., Levine J.D. Protein kinase C inhibitors decrease hyperalgesia and C-fiber hyperexcitability in the streptozotocin-diabetic rat // *J. Neurophysiol.* 1994, **72**, 684-692.
18. Leong S.F., Leung T.K.C. Diabetes induced by streptozotocin causes reduced  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  in the brain // *Neurochem. Res.* 1991, **16**, 1161-1165.
19. Rabini R.A., Galassi R., Fumelli P. et al. Reduced  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  activity and plasma lysophosphatidylcholine concentrations in diabetic patients // *Diabetes*. 1994, **43**, 915-919.

20. Larkins R.G., Dunlop M.E. Prostaglandins, polyols and mesangial cell function in experimental diabetes // *Diabetes*. H.Rifkin, J.A.Colwell, S.I.Taylor (eds.). Amsterdam: Excerpta Medica. 1991, 180-183.
21. Cohen R.A., MacGregor L.C., Spokes K.C. et al. Effect of myo-inositol on renal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in experimental diabetes // *Metabolism*. 1990, **39**, 1026-1032.
22. Wald H., Scherzer P., Rasch R., Popovizert M.M. Renal tubular Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in diabetes mellitus relationship to metabolic abnormality // *Amer. J. Physiol.* 1993, **265**, E96-E101.
23. Calcutt N.A., Tomlinson D.R., Biswas S. Coexistence of nerve conduction deficit with increased Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in galactose-fed mice. Implications for polyol pathway and diabetic neuropathy // *Diabetes*. 1990, **39**, 663-666.
24. Forcier N.J., Mizisin A.P., Rimmer M.A., Powell H.C. Cellular pathology of the nerve microenvironment in galactose intoxication // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991, **50**, 235-255.
25. Балаболкин М.И., Исламбеков Р.Р. Диабетическая полинейропатия // *Клин. мед.* 1989, **57**, 135-140.
26. Kuchi F.A.Jr., Egan R.W. Prostaglandins, arachidonic acid and inflammation // *Science*. 1990, **210**, 978-983.
27. Dyck P.J., Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of human: A review // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991, **55**, 1181-1193.
28. Suarez G., Rajarani R., Bhurjan K.C. et al. Administration of aldose reductase inhibitor induces a decrease of collagen fluorescence in diabetic rats // *J. Clin. Invest.* 1988, **82**, 624-627.
29. Takagi Y., Kashiwaagi A., Tanaka Y. et al. Significance of fructose-induced protein oxidation and formation of advanced glycation end product // *J. Diab. Compl.* 1995, **9**, 87-91.
30. Ryle C., Leow C.K., Donaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus product // *Muscle Nerve*. 1997, **20**, 577-584.
31. Cullum N.A., Mahon J., Stringer K., McLean W.G. Glycation of rat sciatic nerve tubulin in experimental diabetic mellitus // *Diabetologia*. 1991, **34**, 387-389.
32. Taylor R., Agius L. The biochemistry of diabetes // *Biochem. J.* 1988, **25**, 625 - 640.
33. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy // *Diab. Metab. Rev.* 1995, **11**, 193-225.
34. Eaton R.P., Qualls C., Bicknell J. et al. Structure-function relationships within peripheral nerves in diabetic neuropathy: the hydration hypothesis // *Diabetologia*. 1996, **39**, 439-446.
35. Griffey R.H., Eaton R.P., Sibbitt R.R. et al. Diabetic neuropathy: structural analysis of nerve hydration by magnetic resonance spectroscopy // *JAMA*. 1988, **260**, 2872-2878.
36. Powis D.A. Does Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase play a role in the regulation of neurotransmitter release by pre-junctional  $\alpha$ -adrenoceptors? // *Biochem. Pharmacol.* 1981, **30**, 2389-2397.
37. Leve J., Gavin J.R., Sowers J.R. Diabetes Mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism // *Am. J. Med.* 1994, **96**, 206-223.
38. Okorodudu A.O., Adegboeva P.A., Shols C.I. Intracellular calcium and hydrogen ions in diabetes mellitus // *Ann. Clin. & Lab. Sci.* 1995, **25**, 394-401.
39. Kuchmerovskaya T., Donchenko G., Klimenko A. et al. Role of calcium in brain neurotransmission in streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia*. 1996, **39**, Suppl. 1, p. 619.
40. Phillips S.A., Mirrlees D., Thornalley P.J. Modification of the glyoxalase system in streptozotocin-induced diabetic rats. Effect of the aldose reductase inhibitor statil // *Biochem. Pharmacol.* 1993, **46**, 805-811.
41. Soulis-Liparota T., Cooper M.E., Dunlop M., Jerums G. The relative role of advanced glycation, oxidation and aldose reductase inhibition in the development of experimental diabetic nephropathy in the Sprague-Dawley rat // *Diabetologia*. 1995, **38**, 387-394.
42. Hotta N. New approaches for treatment in diabetes aldose reductase inhibitors // *Biomed. Pharmacoth.* 1995, **49**, 232-243.
43. Кучмеровская Т.М., Донченко Г.В., Клименко А.П. и др. Роль ингибиторов альдозоредуктазы в развитии периферических нейропатий при экспериментальном диабете // *Укр. биохим. журн.* 1997, **69**, N 3, 77-82.
44. Kuchmerovskaya T., Obrosova I., Parkhomets P. et al. Role of Na/K ATPase in brain neurotransmission in streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia*. 1994, **37**, Suppl. 1, p. 699.

45. Obrosova I., Kuchmerovskaya T., Parkhomets P. et al. Effect of AL-01576 on brain neurotransmission in STZ-diabetic and galactose-fed rats // *Diabetic neuropathy: new concepts and insights*. Elsevier Science B.V., 1995, 249-256.
46. Обросова И.Г., Кучмеровская Т.М., Ефимов А.С. и др. Редокс-состояние никотинамидадениндинуклеотидов и содержание сорбитола в мозге крыс со стрептозотоциновым диабетом: действие ингибитора альдозоредуктазы // *ДАН Украины*. 1994, N 7, 143-146.
47. Kuchmerovskaya T., Donchenko G., Klimenko A. et al. Effect of nicotinoil-GABA on redox state of NAD(P) couples in kidney cortex in rats with diabetes // *European Diabetic Neuropathy Study group, 10th Meeting*. Bratislava, Slovak Republic, 1997, p. 69.
48. Brownlee M. Glycation and diabetic complications // *Diabetes*. 1994, **43**, 836-841.
49. Plymm M.D., Tooke J. Diabetic neuropathy and microcirculation // *Diabetologia*. 1995, **12**, 298-302.
50. Ефимов А.С. *Диабетические ангиопатии*. М.: Медицина, 1989. 288 с.
51. Moore S.A., Bohlen H.G., Miller B.G., Evan A.P. Cellular and vessel wall morphology of cerebral cortical arterioles after short-term diabetes in adult rats // *Blood Vessels*. 1985, **22**, 265-277.
52. Biessels G.J., Kappelle A.C., Bravenboer B. et al. Cerebral function in diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1994, **37**, 643-650.
53. Malic R.A., Tesfaye S., Thompson S.D. et al. Endoneural localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 1993, **36**, 454-459.
54. Britland S.T., Yong R.J., Sharma A.K., Clarke B.F. Relationship of endoneural capillary abnormalities to type and severity of diabetic polyneuropathy // *Diabetes*. 1990, **39**, 909-913.
55. Boyle P.J., Kempers S.F., O'Connor A.M. Brain glucose uptake and unawareness in hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* 1995, **333**, 1726-1731.
56. Miller E.E., Rolla M., Ghigo E. Involvement of brain catecholamine and acetylcholine in growth hormone hypersecretory states: pathophysiological, diagnostic and therapeutic implications // *Drugs*. 1995, **50**, 805-837.
57. Handberg A., Vaag A., Vinten J., Beck-Nielsen H. Decreased tyrosine kinase activity in partially purified insulin receptors from muscle of young, non-obese first degree relatives of patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1993, **36**, 668-674.
58. Кучмеровская Т.М., Обросова И.Г., Пархомец П.К. и др. Захват и высвобождение серотонина синапсомами головного мозга крыс со стрептозотоциновым диабетом // *ДАН Украины*. 1993, N 2, 154-157.
59. Донченко Г.В., Кучмеровская Т.М., Пархомец П.К. и др. Влияние никотинамида на захват и высвобождение серотонина и ГАМК синапсомами коры головного мозга крыс // *Укр. биохим. журн.* 1995, **67**, 105-111.
60. Obrosova I., Kuchmerovskaya T., Parkhomets P. et al. Serotonin and GABA uptake and release by brain cortex synaptosomes of streptozotocin-diabetic and galactosemic rats: effect of aldose reductase // *Diabetologia Croatica*. 1994, **23**, 63-70.
61. Халмурадов А.Г., Пархомец П.К., Кучмеровская Т.М., Чичковская Г.В. Особенности связывания никотинамидадениндинуклеотида синаптическими мембранами головного мозга крыс // *Биохимия*. 1983, 48, вып. 8, 1287-1292.
62. Obrosova I., Kalinskaya L., Kuchmerovskaya T. et al. Role of aldose reductase in the impairment of neuromodulator metabolism and brain neurotransmission in streptozotocin-induced diabetes // 6th annual meeting of the study group control of metabolism and insulin action. Barselona, 1993, p. 35.
63. Ward J.D. Biochemical and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Clin. Invest.Med.* 1995, **18**, 267-274.
64. Johansson B.-L., Borg K., Fernqvist-Forbes E. et al. C-peptide improves autonomic nerve function in IDDM patients // *Diabetologia*. 1996, **39**, 687-695.
65. Kihara M., Schmelzer J.D., Low P.A. Effect of cilostazol on experimental diabetic neuropathy in the rat // *Diabetologia*. 1995, **38**, 914-918.
66. Robertson S., Cameron N.E., Cotter M.A. The effect of calcium antagonist nifedipine on peripheral nerve function in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia*. 1992, **35**, 1113-1117.

67. Cameron N.E., Cotter M.A. Potential therapeutic approaches to the treatment or prevention of diabetic neuropathy: evidence from experimental studies // *Diabet. Med.* 1993,**10**, 593-605.
68. Hotta N., Kakuta H., Fakasawa H. et al. The effect of niceritrol on streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats // *Diabetes.* 1992,**41**, 587-591.
69. Low P.A., Kichara M., Cameron N. et al. Cause and effect of ischaemia in chronic experimental diabetic neuropathy // *Diabetic Med.* 1993,**10**, Suppl 2, 52S-55S.
70. Young M.J., Bennet J.L., Liderth S.A. et al. Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Sci.* 1996,**90**, 183-187.

#### **Диабетическая нейропатия (обзор литературы и собственные данные)**

Т.М. Кучмеровская

*Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, 01030 Киев, Украина*

Основываясь на данных литературы, обобщены сведения относительно такого осложнения сахарного диабета, как диабетическая нейропатия. Приведены результаты исследований механизмов, которые лежат в основе развития центральной и периферической диабетической нейропатии. Показана роль полиолового пути обмена глюкозы, изменения окислительно-восстановительного состояния никотинамидных динуклеотидов и ряда других факторов в развитии диабетической нейропатии. Продемонстрировано, что благоприятные терапевтические эффекты никотинамида и его биоактивных производных на функционирование нервной системы при сахарном диабете реализуются благодаря их непосредственному влиянию на процессы внутриклеточного метаболизма и передачу сигналов в нервной системе, что обеспечивает их использование в качестве антидиабетических препаратов.

#### **Diabetic neuropathy (review of literature and original data)**

T.M. Kuchmerovskaya

*A.V.Palladin Institute of Biochemistry, 01030 Kyiv, Ukraine*

Literature data on the nervous system dysfunction in diabetes mellitus are summarized. The results of studies of mechanisms underlying the development of diabetic neuropathy are reviewed. Different mechanisms may play a role in the pathogenesis of impairment of the nervous system in diabetes mellitus, namely increased polyol pathway activity, altered redox state of pyridine nucleotides and some other factors. It is also reported that the beneficial therapeutic effects of nicotinamide and its bioactive derivatives on diabetic disorders in the nervous system are related with their action on intracellular metabolism and brain neurotransmission.

## РОЛЬ ВІРУСІВ КОКСАКІ В ЕТІОЛОГІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ

*В.П. Широбоков, І.С. Турчин, Є.М. Горбань, В.М. Бугаєв, Л.М. Войтенко, С.Ф. Доніч*

*Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, 03115 Київ, Україна*

Вивчення етіології цукрового діабету є важливою проблемою у сучасній діабетології. У даний час питання про можливий зв'язок цукрового діабету І типу з вірусною інфекцією достатньо широко обговорюється у літературі [1-5].

Разом з тим значення вірусів у патології підшлункової залози залишається остаточно нез'ясованим, незважаючи на чисельні експериментальні дослідження і порівняно скромні клінічні спостереження. Так, Graighead [6] описує випадок гострого прояву діабету І типу на тлі інфекції, спричиненої вірусами, з смертельним наслідком. На розтині виявлено інсулоцити, а з тканин підшлункової залози виділено вірус Коксакі В<sub>3</sub>. Подальшим культивуванням вірусу та інфікуванням лабораторних тварин автор відтворив захворювання з діабетичним синдромом. Крім того, Joop із співробітниками [7] виділили вірус Коксакі В<sub>4</sub> із підшлункової залози дитини, яка померла з ознаками діабетичного кетоацидозу. При обстеженні 91 пацієнта з гострим панкреатитом ці дослідники у 28 випадках запідозрили наявність ентеровірусної інфекції. Із фекалій виділено ентеровіруси, а також встановлено зростання титру антитіл проти цих штамів у сироватці крові. Е. Ф. Бочаров та співавтори [1] встановили у 172 дітей з цукровим діабетом І типу наявність нейтралізуючих антитіл до вірусів Коксакі В у високих титрах. За даними Е.Н. Касаткіної [3], роль вірусів у розвитку цукрового діабету можна уявити таким чином: віруси руйнують β-клітини підшлункової залози у осіб, які мають генетично обумовлене ослаблення противірусного захисту. У відповідь на вірусне пошкодження розвивається аутоімунна реакція проти пошкоджених клітин, що збільшує деструкцію апарату підшлункової залози. Клінічними спостереженнями встановлено, що від початку прояву вірусної інфекції до появи перших клінічних ознак діабету проходить від 2 тиж до 0,5-2 років, що пояснюють різним ступенем опору організму вірусній інфекції та активністю відновних процесів.

Підтвердження участі вірусів, як одного із етіологічних факторів у виникненні цукрового діабету І типу, дасть можливість застосовувати, разом з традиційними, нові етіопатогенетичні підходи у діагностиці, профілактиці і лікуванні цього захворювання.

З метою визначення ролі вірусів Коксакі В у виникненні цукрового діабету І типу нами проведені вірусологічні і серологічні дослідження матеріалу від 80 хворих на цукровий діабет І типу. У роботі використовували прототипні штами вірусів Коксакі В<sub>3</sub> та В<sub>4</sub>, одержані з Інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів АМН Росії. Віруси культивували у перещеплюваних культурах клітин Нер-2, Уечо, L-41, з використанням середовища Ігла з антибіотиками.

Кількісне визначення вірусів Коксакі проводили методом титрування за наявністю бляшок у чутливих культурах клітин під бентонітовим поживним покриттям [8]. При дослідженні клінічного матеріалу на наявність ентеровірусів використовували різні способи його підготовки [9], з наступним очищенням за допомогою ефіру та антибіотиків.

Для визначення сероконверсії у хворих з інсулінозалежним цукровим діабетом досліджували сироватку крові на наявність антитіл за допомогою реакції нейтралізації або непрямой гемаглютинації з використанням діагностичного еритроцитарного Коксакі В - групоспецифічного для РНГА виробництва підприємства бактерійних препаратів Свердловського НДІ вірусних інфекцій [10].

Виявлення персистенції вірусів Коксакі В у зіскобах епітелію прямої кишки проводили методом імунофлуоресценції (в непрямій модифікації) по Кунсу [11].

При обстеженні 80 хворих з вперше виявленим діабетом у віці від 11 міс до 20 років у 64 чоловік (80%) виявили високі титри антитіл до вірусів Коксакі В (табл. 1). У парних сироватках хворих спостерігали збільшення титру антитіл в 4 рази, що вірогідно свідчить про недавно перенесену інфекцію Коксакі В. Пік захворювання цукровим діабетом після перенесеної вірусної інфекції частіше спостерігається у віковій групі 6-10 років (41,19%) і в групі 1-5 років (31,25%). У більш старших вікових групах відсоток позитивних знахідок антитіл у хворих діабетом значно зменшується (11-15 років - 17,2%, 16-20 років - 9,3%). Одержані дані вказують, що дівчата більш вразливі до виникнення ювенільного цукрового діабету після перенесеної інфекції Коксакі В.

Таблиця 1. Наявність антитіл до вірусу Коксакі В у сироватці крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом в залежності від віку і статі

| Вікові групи, роки | Загальна кількість хворих |       | Дівчатка |      | Хлопчики |      |
|--------------------|---------------------------|-------|----------|------|----------|------|
|                    | Всього                    | %     | Всього   | %    | Всього   | %    |
| 1-5                | 20                        | 31,2  | 12       | 18,7 | 8        | 12,8 |
| 6-10               | 27                        | 41,2  | 21       | 32,8 | 6        | 9,3  |
| 11-15              | 11                        | 17,9  | 6        | 9,3  | 5        | 7,8  |
| 16-20              | 6                         | 9,3   | 3        | 4,6  | 3        | 4,6  |
| Всього             | 64                        | 100,0 | 42       | 65,6 | 22       | 34,4 |

При вивченні зв'язку числа хворих з вперше виявленим цукровим діабетом, які мають високі титри антитіл до вірусів Коксакі В, з сезонністю встановлено, що найбільша кількість хворих поступила з маніфестним протіканням захворювання в осінньо-зимовий період (31,3% і 29,7%, відповідно). Літом та весною таких випадків було менше - 15,6% і 23,4%, відповідно. Такі особливості перебігу цукрового діабету I типу, можливо, пов'язані з найбільшою циркуляцією ентеровірусів в осінній період, сприятливий для фекально-орального механізму передачі вірусу.

У зв'язку з тим, що літо - період порушення захисних сил організму, при попаданні нових видів і серотипів вірусів у неімунні стабільні дитячі колективи в цей період виникають спалахи (піки) інфекції Коксакі В. Після деякого латентного періоду услід за Коксакі-інфекцією реструють маніфестні форми ювенільного цукрового діабету. Латентний період, за даними анамнезу, у різних випадках складає від місяця до 2 років, що зв'язане, можливо, з низкою індивідуальних особливостей організму (успадкування, стрес, супутні інфекції, стан імунної системи та інші фактори).

На стадії маніфестації захворювання в парних сироватках крові хворих на цукровий діабет I типу визначені антитіла до вірусу Коксакі В у високих титрах. При цьому спостерігалось 4-х разове збільшення титру антитіл, що свідчить про недавно перенесену інфекцію Коксакі В.

У групі хворих (12 осіб) через 1 рік проведено повторне дослідження крові на наявність антитіл до вірусів Коксакі В (табл. 2). Ці дослідження показали, що у всіх випадках проходить зниження титру антитіл до вірусів Коксакі В, але у жодному випадку ми не спостерігали зниження титру до нульових значень. Наявність антитіл в сироватці хворих через 1 рік свідчить про наявність імунітету до збудників Коксакі В - вірусної інфекції.

Таблиця 2. Зміна титру антитіл до вірусів Коксакі В у парних сироватках хворих на цукровий діабет I типу через рік після маніфестації хвороби

| Група хворих | Титри антитіл до вірусів Коксакі В у сироватці за даними РНГА |             |             |
|--------------|---|-------------|-------------|
|              | при госпіталізації  | через 2 тиж | через 1 рік |
| 1            | 1:20  | 1:160       | 1:80        |
| 2            | 1:80  | 1:640       | 1:320       |
| 3            | 1:40  | 1:320       | 1:80        |
| 4            | 1:320   | 1:320       | 1:160       |
| 5            | 1:20  | 1:640       | 1:160       |
| 6            | 1:80  | 1:320       | 1:80        |
| 7            | 1:40  | 1:320       | 1:40        |
| 8            | 1:20  | 1:160       | 1:80        |
| 9            | 1:160   | 1:640       | 1:160       |
| 10           | 1:80  | 1:640       | 1:160       |
| 11           | 1:20  | 1:160       | 1:80        |
| 12           | 1:40  | 1:320       | 1:160       |

У хворих з вперше виявленим цукровим діабетом досліджено клінічний матеріал (фекалії, носоглоткові змиви, кров) на стадії маніфестації захворювання з метою визначення вірусних агентів. Із носоглоткових змивів та крові виділити віруси на перещеплених культурах клітин не вдалось. При вірусологічному дослідженні фекалій виділено 4 серотипи вірусів. За допомогою реакції нейтралізації виділені штами ідентифіковані як віруси Коксакі В<sub>3</sub> - 3 штами і вірус Коксакі В<sub>4</sub> - 1 штама.

Таким чином, при клінічному обстеженні хворих з вперше виявленим ювенільним цукровим діабетом встановлено наявність антитіл до вірусів Коксакі В у сироватці крові; у 3-х хворих із ректальних зіскобів виділений вірус. Вірусологічні дослідження можуть бути об'єктивним підтвердженням етіологічної ролі вірусів із групи Коксакі В у виникненні інсулінзалежного цукрового діабету I типу.

Обстеження дітей з груп ризику, що перенесли Коксакі-вірусну інфекцію, на наявність у сироватці крові антитіл до цих вірусів, а також дослідження ректальних зіскобів, можуть служити діагностичними методами раннього виявлення ювенільного цукрового діабету, коли підшлункова залоза ще не повністю уражена. Застосування в цих випадках способів етіотропного лікування значно полегшить тяжкість перебігу діабету.

## Висновки

1. У 80% хворих з вперше встановленим інсулінзалежним цукровим діабетом в період маніфестації захворювання в сироватці крові знайдені антитіла до вірусів Коксакі В у високих титрах.

2. У парних сироватках крові цих хворих спостерігали збільшення титру антитіл у 4 рази, що свідчить про недавно перенесену Коксакі В-інфекцію.
3. З фекалій хворих виділено 4 серотипи вірусів Коксакі В.

## Література

1. Бочаров Е.Ф., Ерман Б.А., Фомин В.В. Энтеровирусная инфекция: новые аспекты. Новосибирск: Наука, 1990. 224с.
2. Журба Т.Б., Ширококов В.П. К патогенезу вирус-индуцированного диабета // Врач. дело. 1985, № 10, 1-5.
3. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. М.: Медицина, 1990. 272 с.
4. Постникова Т.Н. Вирус паротита и заболевания поджелудочной железы // Вирусные инфекции. Свердловск, 1991, 154-157.
5. Северина Т.И., Венедиктова Н.Я., Утницкая О.С., Одинцова О.Н. Иммуитет и антитела у больных инсулинзависимым сахарным диабетом в период манифестации // Вопросы эпидемиологии, иммунологии, диагностики вирусных инфекций: Материалы конференции, посвященной 70-летию Свердловского НИИ вирусных инфекций МЗ РФ. Свердловск, 1990, 171-174.
6. Graighead Y.E. Viral diabetes mellitus in man and experimental animals // Amer.J. Med. 1987,70, N1, 127-134.
7. Joon J.W., McClintock P.R., Onodera T. Virusinduced diabetes mellitus. XVIII. Inhibition by a nondiabetogenic variant of encephalomyocarditis virus // J. Exp. Med. 1980,152, 878-892.
8. Ширококов В.П. Использование бентонитового покрытия для титрования энтеровирусов методом бляшек // Вопр. вирусол. 1973, № 5, 611-615.
9. Ворошилова М.К., Жевандрова В.И., Балаян М.С. Методы лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций. М. : Медицина, 1964. 152 с.
10. Использование реакции непрямой гемагглютинации в диагностике энтеровирусных инфекций: Метод. рекоменд. Свердловск, 1986. 12 с.
11. Coons A.H., Kaplan M.H. Localization of antigen in tissue cells. II. Improvements in method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody // J. Exp. Med. 1950,91, N 1, p. 1-B.

*Ендокринологія 1999, Т.4, №2, с. 171-173*

## ПОЩИРЕНІСТЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ СЕРЕД ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

*Прудіус П.Г., Руміліді Л.Є., Єршова Т.А.*

*Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер, 21010 Вінниця, Україна*

Цукровий діабет у дітей та підлітків залишається великою медико-соціальною проблемою у всьому світі. Питання його епідеміології мають першочергове значення. Для найдоцільнішого вирішення чисельних завдань дитячої та підліткової діабетології необхідно досконало вивчити епідеміологію цього захворювання.

Українське епідеміологічне дослідження інсулінзалежного цукрового діабету (ЦД) в рамках Сент-Вінсентської декларації (1995 р.) ініціювало створення реєстру ЦД у дітей та підлітків Вінницької області. Над реєстром працювали співробітники кафедри ендокринології Вінницького

2. У парних сироватках крові цих хворих спостерігали збільшення титру антитіл у 4 рази, що свідчить про недавно перенесену Коксакі В-інфекцію.
3. З фекалій хворих виділено 4 серотипи вірусів Коксакі В.

## Література

1. Бочаров Е.Ф., Ерман Б.А., Фомин В.В. Энтеровирусная инфекция: новые аспекты. Новосибирск: Наука, 1990. 224с.
2. Журба Т.Б., Ширококов В.П. К патогенезу вирус-индуцированного диабета // Врач. дело. 1985, № 10, 1-5.
3. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. М.: Медицина, 1990. 272 с.
4. Постникова Т.Н. Вирус паротита и заболевания поджелудочной железы // Вирусные инфекции. Свердловск, 1991, 154-157.
5. Северина Т.И., Венедиктова Н.Я., Утницкая О.С., Одинцова О.Н. Иммуитет и антитела у больных инсулинзависимым сахарным диабетом в период манифестации // Вопросы эпидемиологии, иммунологии, диагностики вирусных инфекций: Материалы конференции, посвященной 70-летию Свердловского НИИ вирусных инфекций МЗ РФ. Свердловск, 1990, 171-174.
6. Graighead Y.E. Viral diabetes mellitus in man and experimental animals // Amer.J. Med. 1987,70, N1, 127-134.
7. Joon J.W., McClintock P.R., Onodera T. Virusinduced diabetes mellitus. XVIII. Inhibition by a nondiabetogenic variant of encephalomyocarditis virus // J. Exp. Med. 1980,152, 878-892.
8. Ширококов В.П. Использование бентонитового покрытия для титрования энтеровирусов методом бляшек // Вопр. вирусол. 1973, № 5, 611-615.
9. Ворошилова М.К., Жевандрова В.И., Балаян М.С. Методы лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций. М. : Медицина, 1964. 152 с.
10. Использование реакции непрямой гемагглютинации в диагностике энтеровирусных инфекций: Метод. рекоменд. Свердловск, 1986. 12 с.
11. Coons A.H., Kaplan M.H. Localization of antigen in tissue cells. II. Improvements in method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody // J. Exp. Med. 1950,91, N 1, p. 1-B.

*Ендокринологія 1999, Т.4, №2, с. 171-173*

## ПОЩИРЕНІСТЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ СЕРЕД ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

*Прудис П.Г., Руміліді Л.Є., Єршова Т.А.*

*Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер, 21010 Вінниця, Україна*

Цукровий діабет у дітей та підлітків залишається великою медико-соціальною проблемою у всьому світі. Питання його епідеміології мають першочергове значення. Для найдоцільнішого вирішення чисельних завдань дитячої та підліткової діабетології необхідно досконало вивчити епідеміологію цього захворювання.

Українське епідеміологічне дослідження інсулінзалежного цукрового діабету (ЦД) в рамках Сент-Вінсентської декларації (1995 р.) ініціювало створення реєстру ЦД у дітей та підлітків Вінницької області. Над реєстром працювали співробітники кафедри ендокринології Вінницького

державного медичного університету, ендокринолога, лікарі організаційно-методичного кабінету та програмісти Вінницького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру.

Реєстр містить чисельні відомості про кожного хворого з ЦД, в тому числі: рік народження та рік захворювання, стать, фактори ризику, обставини виявлення, причини чергового звернення, дані стаціонарного лікування, показники антропометрії, цукру крові, біохімічних параметрів, ускладнення ЦД, супутні захворювання, дозу інсуліну, наявність шприц-ручок та глюкометрів, навчання в "Школі хворого на цукровий діабет", санаторно-курортне оздоровлення, соціально-економічний стан сім'ї. Всі дані комп'ютеризовані для щорічного моніторингу. Робота над удосконаленням реєстру постійно триває. Але вже сьогодні на його основі можна зробити певний епідеміологічний аналіз для встановлення закономірностей формування захворюваності, перебігу ускладнень та прогнозу хвороби у дітей і підлітків. Обробка зібраних у реєстрі даних дає можливість раціонально планувати подальшу роботу діабетологів.

За станом на 1.01.97 р. у Вінницькій області налічується 216 дітей та підлітків з ЦД: 119 (55,09%) дітей віком до 14 років включно, 97 (44,91%) підлітків - від 14 до 18 років включно. У порівнянні з 1996 р. поширеність в цій групі зросла від 47 до 49 на 100 тис. дітей та підлітків, захворюваність зменшилась з 8 до 6 на 100 тис. дітей та підлітків. У порівнянні з 1988 р. поширеність ЦД в Україні зросла з 44 до 50 на 100 тис. дітей та в області - з 29 до 33,1 на 100 тис. дітей. У районах області на початок 1997 р. поширеність ЦД становила від 0 (Чечельницький, Липовецький, Оратівський) до 88 (Тулчинський) на 100 тис. дітей; у Вінниці та Вінницькому районі вона складала 47 на 100 тис. дітей.

Захворюваність ЦД дітей області за 10 років має значні коливання: від 3 (1990 р.) до 8 (1993 р.) на 100 тис. дітей. Порівняно з 1988 р. захворюваність ЦД в Україні зросла з 8 до 9, а в області - з 4 до 6,1 на 100 тис. дитячого населення. У районах області за 1997 р. захворюваність коливалася у межах 6,1 (м.Вінниця) - 19 (Чернівецький район) на 100 тис. дітей.

Статистичний аналіз засвідчує, що найвищі показники поширеності та захворюваності ЦД спостерігаються в промислово-розвинутих областях України. Це підтверджують і дані районів Вінницької області.

На 1.06.98 р. у Вінницькій області налічується 189 дітей та підлітків з ЦД. Найбільше дітей віком до 14 років - 102 (54%) та 87 (46%) - підлітків. Найбільша питома вага (28%) у цій вибірці належить підліткам 17 років (де переважають хлопці) та 18 років (де переважають дівчатка). У групі дітей віком 12-14 років (24%) переважають дівчатка. Найбільша статева відмінність спостерігається у віці 8, 7, 17 років, де хлопчики переважають дівчаток у 12, 4 і 2,5 рази, відповідно.

Аналіз віку, в якому маніфестував ЦД, показав, що пік захворювання для дітей області припадає на вік 7 років (12,7%), 9 років (11,1%), 12 років (9,5%), 13 років (8,5%). У дівчат ЦД частіше виникає у віці 9-13 років (57,5%). У хлопців найбільша захворюваність відмічена у 7 років (16,8%), 9 років (10,5%), 3 роки (8,4%).

Наші матеріали узгоджуються з даними Е.П. Касаткіної (1996) про пік захворювання ЦД у дітей в пубертатний період, який у дівчаток починається раніше, ніж у хлопчиків. У Вінницькій області у дівчаток пік спостерігається в 9-13 років (за даними Е.П. Касаткіної, - 11-13 років), у хлопчиків - в 12-15 років (як і за даними Е.П. Касаткіної). До року діабет

виник у 1 хлопчика в семимісячному віці. Зараз дитині 5 років.

Із анамнезу встановлено, що серед факторів ризику захворювання ЦД переважають вірусно-бактеріальні хвороби - 42,9%, стрес - 20,1%, спадковість - 4,2%, маса тіла при народженні (більше 4 кг) - 2,5%, травми, операції - 1,6%, алергічні реакції - 1,1%, щеплення - 0,5%.

Аналіз обставин виявлення ЦД у дітей та підлітків показав, що більшість з них потрапили до лікарні у невідкладному стані (54% - в кетоацидозі, 2% - в комі, прекомі). У 36,5% ЦД виявлений при обстеженні в поліклініці. Тільки у 6,3 % дітей хвороба виявлена при самозверненні. Ці дані демонструють несвоечасність діагностики ЦД, недостатню проінформованість населення про це захворювання. Виходячи з вищевказаного, у диспансері була створена медико-санітарна група допомоги хворим на ЦД. В одному з її підрозділів, а саме в "Школі хворого на цукровий діабет", діти разом з батьками проходять навчання, яке включає опрацювання відповідної літератури, індивідуальні та групові лекції, бесіди.

Крім того, в рамках програми "Діти України" та при підтримці обласної державної адміністрації, асоціації хворих на ЦД "Благовіст" всі діти та підлітки області забезпечені людськими інсулінами, 30% - шприц-ручками, 2% - глюкометрами, а діти до 5 років забезпечені глюкометрами та шприц-ручками на 100%. Зараз першочерговим завданням є проведення контролю та нагляду за цими дітьми для подальшого спостереження за станом їх здоров'я та способом життя.

Відсоток госпіталізації дітей з ЦД у Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер за 1997 р. склав 95,8%, що вище від середньоукраїнського - 83%. У стаціонарі диспансеру не тільки проводиться лікування, але й постійно йдуть заняття в "Школі хворих на цукровий діабет". Крім медикаментозного, пацієнти отримують фізіотерапевтичне, мануальне лікування, дієтотерапію, кисневі коктейлі з цукрознижуючими та загальнозміцнюючими травами. Дітей консультують співробітники кафедри ендокринології, вузькі спеціалісти. Тривалість перебування на ліжку у динаміці за 10 років зменшилась, за 1997 р. вона складала 16,7 днів (по Україні - 16,1). Аналіз причин госпіталізації свідчить, що більшість хворих на стаціонарне лікування поступає з приводу: декомпенсації - 37,8 %, звичайного звернення - 20,6%, вперше виявленого ЦД - 12,6%, зміни інсуліну - 10,3%, щеплення - 9,1%, оформлення на МСЕК - 9,1%, отримання висновку у військкомат - 0,5%.

Враховуючи, що більшість дітей поступає в стаціонар з декомпенсацією, необхідно посилити роботу з навчання пацієнтів індивідуальним методам самоконтролю, своєчасної корекції інсулінотерапії. Навчаючись у "Школі хворого на цукровий діабет", людина починає розуміти, що вона може впоратись зі своїм станом, що саме від неї залежить, який спосіб життя вести. Чисельні приклади тих, хто навчився "вживатися" з діабетом, дозволяють хворому повірити в свої сили і стати активним учасником лікування.

## Висновок

Захворюваність та поширеність ЦД серед дітей Вінницької області нижчі середньоукраїнських, але мають тенденцію до зростання. Найбільшу питому вагу серед хворих до 18 років складають підлітки 17-18 років. Серед хворих у віці від 7-8 до 17 років переважають хлопці. Маніфестує ЦД у дітей області частіше у віці 7, 9, 12-13 років. Пубертатний пік захворюваності у хлопців спостерігається в 12-15, у дівчаток - в 9-13 років.

## КОРЕКЦІЯ ВІЛОЗЕНОМ ФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА РАДІАЦІЙНОГО УРАЖЕННЯ

Д.С.Сидоренко, О.В.Большова

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

Розширення застосування радіаційно небезпечних технологій в різних галузях діяльності людини збільшує чисельність людей, які більшою чи меншою мірою піддаються дії іонізуючого випромінювання, що може негативно вплинути на стан їхнього здоров'я. Отож, пошук засобів упередження та корекції радіаційних ушкоджень організму набуває неабиякої актуальності.

Відомо, що при радіаційному опроміненні організму в першу чергу страждають кровотворна та імунна системи. Остання функціонально тісно зв'язана з ендокринною системою, зокрема щитовидною залозою, яку можна також віднести до радіаційно чутливих, оскільки вона здатна депонувати майже весь радіоактивний йод та деякі інші нестабільні ізотопи, що потрапляють до організму. Ушкодження функції щитовидної залози, в тому числі і радіаційне, може впливати на функціональний стан імунної системи, оскільки, як свідчать дані літератури, вони функціонально тісно взаємозв'язані [1-4]. Тобто, радіаційне ураження щитовидної залози неминуче викличе відповідні функціональні зрушення імунної системи, і навпаки. З цього виходить, що корекція функціональних збочень в одній із ланок цієї взаємодії буде сприяти відновленню функції іншої. Враховуючи ту обставину, що низькомолекулярний імуномодулятор вілозен широко застосовується в медичній практиці для корекції імунної системи при її функціональній недостатності, можна думати, що він може бути ефективним засобом при лікуванні радіаційних ушкоджень не тільки імунної системи, а і щитовидної залози.

Досліди проводили на молодих щурах лінії Вістар масою 80-90 г або мишах-самцях лінії СВА. Тварин було розділено на 4 групи: 1 - контрольні; 2 - опромінені рентгенівськими променями щури або миші, що отримували <sup>131</sup>I; 3 - тварини, яким після опромінення протягом 5 днів вводили вілозен; 4 - тварини, яким за 12 днів до опромінення протягом 3 днів вводили вілозен. Препарат давали з розрахунку 200 мкг на 100 г маси. Рентгенівське опромінення загальною дозою 4 Гр проводили дискретно через день протягом місяця на апараті РУМ-17 (I - 14,5 мА, V - 180 кВ, фокусна відстань - 180 см, фільтр Cu - 0,5 + Al - 1,0, P = 6,0 р/хв). Радіоактивний йод вводили мишам доочередно з розрахунку 9,250 мБк/г згідно рекомендацій лабораторії дозиметрії внутрішнього опромінення НДІ медичної радіології АМН Росії (м. Обнінськ), що складало поглинену дозу у щитовидній залозі 56 Гр [5]. Тварин 4-ої групи через 12 днів після останнього дня опромінення декапітували. Одночасно з ними піддавали декапітації половину тварин всіх інших груп. Тваринам третьої групи, які залишились, через кожні 12 днів вводили вілозен протягом 3 днів. Забивали тварин через 2,5 міс після першого опромінення. Досліджували вміст тироксину та трийодтироніну в сироватці крові за допомогою наборів для РІА.

Як видно з результатів досліджень (табл. 1), при дискретному опроміненні молодих щурів рентгенівськими променями протягом місяця загальною дозою 4 Гр дещо підвищився рівень  $T_3$  у сироватці крові тварин. При введенні шурам вілозену як до, так і після опромінення кількість  $T_3$  у сироватці крові була дещо більшою, ніж в контролі, та мала тенденцію до зменшення у порівнянні з опроміненими тваринами. Хоча зміни були статистично невірогідними, все ж можна говорити про напрямок можливих змін.

Таблиця 1. Вплив вілозену на вміст  $T_3$  (нмоль/л) та  $T_4$  (пг/мл) у сироватці крові опромінених щурів (M + m, n = 8)

| Група тварин          | Термін після опромінення |            |               |           |
|-----------------------|--------------------------|------------|---------------|-----------|
|                       | через 2 тиж              |            | через 2,5 міс |           |
|                       | $T_3$                    | $T_4$      | $T_3$         | $T_4$     |
| Контроль              | 1,1±0,08                 | 9,0±1,0    | -             | 6,5±0,33  |
| Опромінення           | 1,6±0,10*                | 17,4±2,7*  | -             | 8,14±0,74 |
| Опромінення + вілозен | 1,4±0,05                 | 11,3±1,5** | -             | 7,80±1,06 |
| Вілозен + опромінення | 1,4±0,08                 | 13,9±0,9** | -             | -         |

Примітка. Тут і в табл. 2: \* - зміни статистично вірогідні у порівнянні з контролем, \*\* - у порівнянні з опроміненими тваринами.

Подібна картина спостерігалась і при вивченні вмісту  $T_4$  при рентгенівському опроміненні. Вміст  $T_4$  у сироватці крові за цих умов збільшувався, тоді як при введенні вілозену до або після опромінення рівень цього гормону хоч і перевищував норму, та все ж був меншим, ніж при опроміненні. Як і раніше, тут теж можна вести мову лише про тенденцію, але ніяк не про закономірність.

Вивчення вмісту тироксину через більший проміжок часу, тобто через 2,5 міс після першого опромінення, показало, що рівень цього гормону у крові був дещо вищим від контролю, і введення вілозену його практично не змінювало.

Незначні зміни у функції щитовидної залози за таких умов опромінення можна пояснити тим, що, як свідчать дані літератури, для виникнення гіпотиреозу у щурів потрібна загальна доза опромінення 8 Гр і більше, а для повної втрати її функції - не менше 60 Гр [6]. Отже, для досягнення поставленої мети більш доцільним було застосувати внутрішнє опромінення мишей інкорпорованим  $^{131}\text{I}$ .

Як свідчать одержані дані (табл. 2), через 1,5 міс після введення  $^{131}\text{I}$  кількість  $T_3$  у сироватці крові мишей вірогідно збільшилась, тоді як в більш віддалені терміни дослідження (2,5 міс) спостерігався діаметрально протилежний ефект - вміст  $T_3$  був меншим від контролю на 43 %. Вілозен, введений в такий спосіб опроміненим мишам, нормалізував рівень  $T_3$  в усі терміни дослідження. Тобто, як через 1,5, так і через 2,5 міс після введення  $^{131}\text{I}$ , рівень  $T_3$  у сироватці крові мишей майже не відрізнявся від норми і практично нівелював порушення, що спостерігалися в опромінених мишей.

Вивчення впливу внутрішнього опромінення мишей на вміст тироксину у сироватці крові показало, що за цих умов його кількість як через 1,5, так і через 2,5 міс після введення  $^{131}\text{I}$  значно зменшується. Через 1,5 міс після введення  $^{131}\text{I}$  концентрація цього гормону у сироватці крові мишей, яким вводили вілозен, практично не відрізнялась від контролю, а через 2,5 міс була навіть дещо більшою від контрольних величин.

Таблиця 2. Вплив вілозену на вміст  $T_3$  (нмоль/л) та  $T_4$  (пг/мл) у сироватці крові мишей за внутрішнього опромінення  $^{131}I$  (M + m, n = 8)

| Група тварин          | Термін після опромінення |            |               |           |
|-----------------------|--------------------------|------------|---------------|-----------|
|                       | через 2 тиж              |            | через 2,5 міс |           |
|                       | $T_3$                    | $T_4$      | $T_3$         | $T_4$     |
| Контроль              | 1,1±0,08                 | 9,0±1,0    | -             | 6,5±0,33  |
| Опромінення           | 1,6±0,10*                | 17,4±2,7*  | -             | 8,14±0,74 |
| Опромінення + вілозен | 1,4±0,05                 | 11,3±1,5** | -             | 7,80±1,06 |
| Вілозен + опромінення | 1,4±0,08                 | 13,9±0,9** | -             | -         |

Одержані дані свідчать про терапевтичну дію вілозену на функціональний стан щитовидної залози при зовнішньому та внутрішньому опроміненні. Вони узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, які спостерігали подібні властивості у схожих імуномодуляторів [7-9]. Можна припустити, що дія вілозену на стабілізацію функції щитовидної залози опромінених тварин опосередкована імунною системою. Не виключається і можливість прямої дії препарату на щитовидну залозу.

## Висновки

1. Зовнішнє (рентгенівське) опромінення спричинює підвищення, а внутрішнє ( $^{131}I$ ) - зниження вмісту  $T_3$  та  $T_4$  у сироватці крові опромінених тварин.

2. Вілозен за всіх видів опромінення дещо зменшує негативний вплив цього чинника на вміст  $T_3$  та  $T_4$  у сироватці крові тварин.

## Література

1. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988. 250 с.
2. Сальник В.Ю., Серебров Е.Ю., Суханова Г.А. Тимус в системе эндокринной регуляции метаболизма. Томск, 1987. 128 с.
3. Comsa J., Leonhardt H., Ozminski K. Hormonal influences on the secretion of the thymus // *Thymus*. 1979, N 1, 81-82.
4. Fabris N., Mauhgiani E., Moriotti S. et al. Thyroid function modulates thymic endocrine activity // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1986, 82, N 3, 474-478.
5. Невструева М.А., Шубик В.М. Токин И.В. Влияние инкорпорированных радиоизотопов на иммунологические процессы. М.: Атомиздат, 1972. 192 с.
6. Москалев Ю.И., Калистратова В.С. Кинетика обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов иода. М., 1989. 246 с.
7. Чеботарев В.Ф., Замотаева Г.А. Реабилитация эндогенной функции тимуса в условиях внутреннего облучения радиойодом // Тез. докл. наук.- практ. конф. К., 1995, 151-152.
8. Замотаева Г.А., Чеботарьев В.Ф. Эндокринная функция тимуса при радиационном поражении щитовидной железы // Сучасні проблеми експериментальної та клінічної ендокринології: Тез. доп. 5 з'їзду ендокринологів України. Івано-Франківськ, 1994, 265-268.
9. Давидова Т.І., Замотаева Г.А. Дослідження дії препаратів тимуса при гіпофункції щитовидної залози в експерименті // Там же, с. 28-29.

## СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ПЕРОРАЛЬНОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

А.С.Ефимов, С.Н.Ткач

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

Компенсации заболевания, как основной задаче лечения больного сахарным диабетом II типа, служат диетотерапия, физическая активность, пероральные сахароснижающие препараты и инсулинотерапия. Диета является фундаментом лечения больного сахарным диабетом любой степени тяжести, однако, если для нормализации углеводного обмена ее одной и физической активности недостаточно, то необходимо назначение пероральных сахароснижающих средств.

Из выявленных 940 тысяч больных сахарным диабетом Украины около 800 тысяч страдают сахарным диабетом II типа, половина из которых принимают пероральные сахароснижающие препараты. От эффективности и безопасности проводимой терапии зависят не только текущие показатели углеводного и других видов обмена, но, что самое важное, течение осложнений сахарного диабета и сопутствующих заболеваний, трудоспособность и длительность жизни больных. Вот почему столь актуальным является правильный выбор перорального сахароснижающего препарата с самого начала их назначения и адекватная коррекция применяемых средств на всем протяжении болезни с учетом индивидуальных особенностей течения болезни, наличия и стадии диабетических осложнений, сопутствующих заболеваний, пола, возраста больного, длительности болезни и предшествующей сахароснижающей терапии.

Современная патогенетическая терапия больных сахарным диабетом II типа включает несколько направлений (табл. 1).

В последнее десятилетие созданы новые эффективные пероральные сахароснижающие средства с качественно новыми фармакологическими свойствами и механизмами действия. Данное обстоятельство позволяет перейти от нередко встречающегося огульного назначения глибенкламида всем больным сахарным диабетом II типа к **дифференцированному** применению всего спектра пероральных сахароснижающих препаратов с учетом их свойств и особенностей.

Кроме дифференцированного подхода в выборе пероральных сахароснижающих средств также важно соблюдать **принцип разумной достаточности**, т.е. назначать препараты, по диапазону своей эффективности адекватные степени нарушения углеводного и других видов обмена у больного. Это позволит свести к минимуму сроки достижения компенсации заболевания.

Для реализации принципа разумной достаточности необходимо знание потенциальных возможностей препаратов основных направлений сахароснижающей терапии. Данные об эффективности современных сахароснижающих средств позволяют определить уровни гликемии, при которых назначаемая терапия еще может быть эффективной (табл. 2).

Таблица 1. Основные направления современной патогенетической терапии сахарного диабета II типа

| Основной механизм действия               | Химическое название группы препаратов            | Международное название | Торговое название |           |
|--|--|------------------------|-------------------|-----------|
| 1. Стимулирование инсулиновой секреции   | 1. Производные сульфанилмочевины:<br>I генерации | толбутамид             | бутамид           |           |
|  |  | ацетогексамид          | димелор           |           |
|  |  | карбутамид             | букарбан          |           |
|  |  | толазамид              | голиназ           |           |
|  |  | хлорпропамид           | диабинез          |           |
|  |  | II генерации           | гликвидон         | глюренорм |
|  |  |                        | глипизид          | минидиаб  |
|  |  |                        | гликлазид         | диабетон  |
|  |  |                        | глибенкламид      | манинил   |
|  |  | III генерации          | глимепирид        | амарил    |
| 2. Производное бензойной кислоты         | репаглинид*                                      |                        | новоном*          |           |
| 2. Уменьшение инсулино-резистентности    | 1. Триаколидинедионы                             | троглитазон*           |                   |           |
|  |  | пиоглитазон*           |                   |           |
|  |  | циглитазон*            |                   |           |
|  |  | энглитазон*            |                   |           |
| 3. Торможение глюконеогенеза             | 2. Бигуаниды                                     | метформин              | сиофор            |           |
|  |  | 1. Бигуаниды           | метформин         | сиофор    |
|  | 2. Триаколидинедионы                             | троглитазон*           |                   |           |
|  |  | пиоглитазон*           |                   |           |
| 4. Замедление всасывания глюкозы в кровь | 1. Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз               | акарбоза               | глюкобай          |           |
|  |  | воглибоз*              |                   |           |
|  |  | миглитол*              |                   |           |
|  | 2. Аналог человеческого амилина                  | прамлинтид*            |                   |           |

Примечание: \* - новые препараты, еще незарегистрированные в Украине.

Начало этапа недостаточной эффективности только одной диетотерапии, прежде всего, характеризуется повышением постпрандиальной гликемии. Поэтому, если на фоне строгого соблюдения диеты уровень гликемии превышает 8,0 ммоль/л, то это служит самым ранним сигналом к назначению пероральных сахароснижающих препаратов, преимущественно действующих на постпрандиальную гипергликемию и снижающих инсулинорезистентность: ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз (глюкобай, воглибоз, миглитол), сахароснижающих трав (арфазетин) [1, 2].

Здесь же может быть эффективным назначение препаратов триаколидинедионового ряда, уменьшающих инсулинорезистентность и тормозящих глюконеогенез [3]. Однако еще требуется дополнительное уточнение эффективности и переносимости представителей этой группы препаратов: троглитазона, пиоглитазона, циглитазона, энглитазона.

Назначение на данном этапе более мощных пероральных сахароснижающих препаратов, преимущественно влияющих на постпрандиальную гипергликемию (например, производного бензойной кислоты

новоорма), нерационально из-за чрезмерно раннего стимулирования секреции эндогенного инсулина, запасы которого пригодятся для последующих этапов лечения, когда только действия препаратов, замедляющих всасывание глюкозы в кишечнике, будет уже недостаточно.

Акарбозой в виде монотерапии можно пытаться компенсировать сахарный диабет до показателей гликемии, указанных в табл. 2. Дальнейшее повышение гликемии требует назначения препаратов, стимулирующих инсулиновую секрецию: производных сульфанилмочевины или бензойной кислоты, чье гипогликемизирующее действие сильнее.

Таблица 2. Уровни гликемии (ммоль/л), при которых назначаемая сахароснижающая терапия может быть эффективной

| Гликемия         | Вид терапии |  |   |                         |
|------------------|-------------|--|---|-------------------------|
|                  | Диета       | Блокаторы $\alpha$ -глюкозидаз + диета | Препараты сульфанилмочевины или бензойной кислоты + диета | Инсулинотерапия + диета |
| Натощак          | до 9,0      | до 10,2                                | до 12,0   | ограничения нет         |
| Постпрандиальная | до 12,0     | до 13,6                                | до 16,0   | ограничения нет         |

Чтобы выбрать тот или иной препарат, необходимо, учитывая конкретные индивидуальные данные больного, подобрать его в соответствии со следующими требованиями. Препарат должен:

1. Обладать достаточным сахароснижающим действием;
2. Хорошо переноситься больными;
3. Экономно расходовать эндогенные запасы инсулина больного;
4. Сопровождаться минимальным риском развития вторичной сульфамидорезистентности;
5. Не провоцировать и не усугублять развитие диабетических осложнений и сопутствующих заболеваний.

При взгляде на первое требование следует отметить, что достаточной эффективностью в лечении больных сахарным диабетом II типа будут обладать препарат сульфанилмочевины I генерации хлорпропамид (диабинез), практически все известные препараты сульфанилмочевины II генерации - гликвидон (глюренорм), глипизид (минидиаб), гликлазид (диабетон), глибенкламид (манинил, даонил), новый и единственный препарат сульфанилмочевины III генерации глимепирид (амарил) и недавно появившийся производный бензойной кислоты репаглинид (новоорм).

Однако, если данные препараты можно сравнить по сахароснижающему эффекту, то по переносимости они не равнозначны [4]. Меньшее число побочных эффектов вызывают глюренорм и амарил. Так, частота гипогликемических явлений при их применении в 3 раза меньше, чем у глибенкламида [5]. Что касается препарата новоорм, то, как показали европейские мультицентрические исследования, частота гипогликемических реакций при его приеме сравнима с таковой при приеме глибенкламида [6].

Теперь оценим вышеуказанные наиболее эффективные сахароснижающие препараты по третьему к ним требованию - экономно расходовать резервы инсулина. Данное требование взаимосвязано с четвертым - сопровождаться минимальным риском развития вторичной сульфа-

мидорезистентности. Проблема эта крайне актуальна, поскольку вторичная сульфамидорезистентность ограничивает сроки эффективного использования пероральных сахароснижающих средств до 6-9 лет [7].

В связи с тем, что одной из основных причин развития вторичной сульфамидорезистентности является истощение запасов инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы больного, необходимым является экономное их расходование уже с самого начала терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Этим требованиям могут отвечать препараты либо с короткой длительностью панкреатического действия (стимулирующие экзоцитоз в инсулоцитах), либо с повышенным внепанкреатическим действием. К первым принадлежат глюренорм и новонорм, ко вторым - амарил, чье внепанкреатическое действие в 1,5 раза сильнее, чем у глибенкламида [8]. Благодаря этому, амарил обеспечивает одинаковое с глибенкламидом снижение уровня глюкозы в крови при значительно меньшем (в 5 раз) выбросе эндогенного инсулина. Это имеет не только важное значение в аспекте экономного использования эндогенного инсулина больного, но и в плане атерогенного влияния гиперинсулинемии, которое при применении амарила будет в этой связи ниже, чем при использовании других препаратов, стимулирующих инсулиновую секрецию.

Длительные клинические наблюдения показали, что при применении короткодействующего препарата глюренорм благодаря сокращению времени стимуляции инсулиновой секреции реже, по сравнению с глибенкламидом, возникает вторичная сульфамидорезистентность - 1,1% в год против 5% [9]. Более выраженное по сравнению с глибенкламидом внепанкреатическое действие амарила, а также его более короткий период связывания с рецептором  $\beta$ -клеток [10], запускающим механизм экзоцитоза инсулина, позволяет предполагать, что при применении амарила сульфаниламидорезистентность будет также возникать реже. Соответственно время эффективного использования препарата будет дольше, что позволит отсрочить необходимость перехода на инсулинотерапию.

При анализе требований к выбору сахароснижающего препарата по пятому признаку - не провоцировать и не усугублять развитие диабетических осложнений и сопутствующих заболеваний, важно вспомнить, развитие каких заболеваний представляет наибольшую опасность для больных сахарным диабетом. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом наблюдается в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции. Значительное лидерство среди причин смерти больных принадлежит ишемической болезни сердца (в 44% случаев - инфаркт миокарда) [11]. Влияют ли назначаемые пероральные сахароснижающие препараты на сердечно-сосудистую систему? Могут ли они усугублять течение ее заболеваний? Ответ на этот вопрос был дан еще 30 лет назад на основании мультицентрового исследования американских университетских клиник. Было констатировано, что прием препарата сульфаниламочевина толбутамида приводил к возрастанию в 2,5 раза риска летальности от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Это заключение было подкреплено экспериментальными исследованиями, в ходе которых было установлено, что с появлением сахароснижающего эффекта глибенкламида одновременно возникают ишемия миокарда и нарушения функции автоматизма сердца [13]. Исследования последних лет пролили свет на клеточный механизм этих нарушений. Установлено, что основное

панкреатическое действие пероральных сахароснижающих препаратов сульфанилмочевины, обусловленное закрытием  $K_{ATP}$ -каналов  $\beta$ -клеток, одновременно сопровождается закрытием  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток, с физиологическим открытием которых при ишемии связывают кардиопротекторный механизм. Полагают, что при физиологических условиях  $K_{ATP}$ -каналы закрыты. А при возникновении ишемии включается физиологический кардиопротекторный механизм: открытие  $K_{ATP}$ -каналов, усиление оттока калия из клетки и, как следствие, изменение мембранного потенциала клетки с укорочением времени реполяризации [14]. Сахароснижающие препараты, производные сульфанилмочевины и бензойной кислоты, препятствуют реализации этого кардиопротекторного механизма. Как показали экспериментальные исследования, их действие заключается в сосудосуживающем эффекте, снижении коронарного кровотока с одновременным увеличением коронарной резистентности, угнетении электрической активности мышцы сердца, усилении поглощения кислорода в миокарде, а также замедлении времени реполяризации в кардиомиоцитах, изменении ритма сердечных сокращений [14-16]. Считают, что определенную опасность у больных сахарным диабетом при временной ишемии и некоторых других экстремальных ситуациях могут представлять вызываемые препаратами сульфанилмочевины замедление реполяризации и сосудосуживающий эффекты [17]. Способностью тормозить кардиопротекторный механизм обладают практически все известные препараты сульфанилмочевины и производный бензойной кислоты препарат новонорм. Исключением является производный сульфанилмочевины III генерации препарат амарил, который, вследствие своего селективного воздействия на рецептор сульфанилмочевины  $\beta$ -клеток, в 3-4 раза меньше угнетает кардиопротекторный механизм, чем глибенкламид и гликлазид, снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Проведенный выше анализ дает основание заключить, что на этапе недостаточности использования средств, замедляющих всасывание глюкозы в кровь, наиболее полно отвечающим требованиям, предъявляемым к пероральным сахароснижающим препаратам, является препарат сульфанилмочевины III генерации амарил. Затем следуют производный бензойной кислоты новонорм и производный сульфанилмочевины II генерации глюренорм. Именно последним может быть отдано предпочтение в случае наличия у больного диабетической нефропатии, так как метаболиты глюренорма и новонорма экскретируются лишь в 5-8% через почки [4].

Первый представитель препаратов сульфанилмочевины III генерации амарил, в отличие от других пероральных сахароснижающих препаратов, назначается один раз в сутки от 1 до 6 мг и, как показали проведенные нами клинические наблюдения, сахароснижающее действие амарила в дозе 2 мг сходно с действием 7 мг манинила в микронизированной форме и 10 мг препарата в немикронизированной форме. Эффективность действия 3-4 мг амарила равна или превышает 10,5-14 мг манинила в микронизированной форме и 15-20 мг препарата в немикронизированной форме выпуска.

Нормализация гликемии может быть достигнута как одним амарилом (а у больных с нефропатией глюренормом или новонормом), так и комбинацией его с акарбозой. Применение препаратов разных по механизму сахароснижающего действия позволяет снизить индуги-

рованную препаратами сульфанилмочевины или бензойной кислоты постпрандиальную гиперинсулинемию и связанный с ней атерогенный эффект. Использование амарила и глюкобая позволит экономнее расходовать эндогенные запасы инсулина, снизить темпы развития инсулинорезистентности, отсрочить наступление сульфамидорезистентности, а также уменьшить риск прогрессирования атеросклеротических изменений.

Если в процессе дальнейшего лечения не удастся удержать нормогликемию, то рекомендуется потенцировать сахароснижающее действие амарила и акарбозы другим препаратом. В этой ситуации целесообразно добавить производный бензойной кислоты новонорм, акцентированно действующий на постпрандиальную гипергликемию, или один из препаратов сульфанилмочевины II генерации: глибенкламид (даонил, манинил), глипизид (минидиаб) по 1-2 таблетки в день, если у больного нет противопоказаний к их приему.

В случае, если и этой меры недостаточно для достижения компенсации заболевания или у больного имеются выраженные осложнения сахарного диабета, то назначают инсулинотерапию. Чтобы в первые годы инсулинотерапии не произошло резкого возрастания необходимой для компенсации дозы инсулина (из-за развития инсулинорезистентности), рекомендуется, переводя больного на инсулин, сохранять ежедневный прием (в начальной терапевтической дозе) того сахароснижающего препарата сульфанилмочевины, который не будет противопоказан при осложнениях сахарного диабета и сопутствующих заболеваниях конкретного больного. На этапе инсулинотерапии, если у больного наблюдаются значительные колебания гликемии на протяжении суток, то может быть полезным дополнительное назначение одного из ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз.

Схема изложенной тактики лечения больного сахарным диабетом II типа представлена на рисунке.

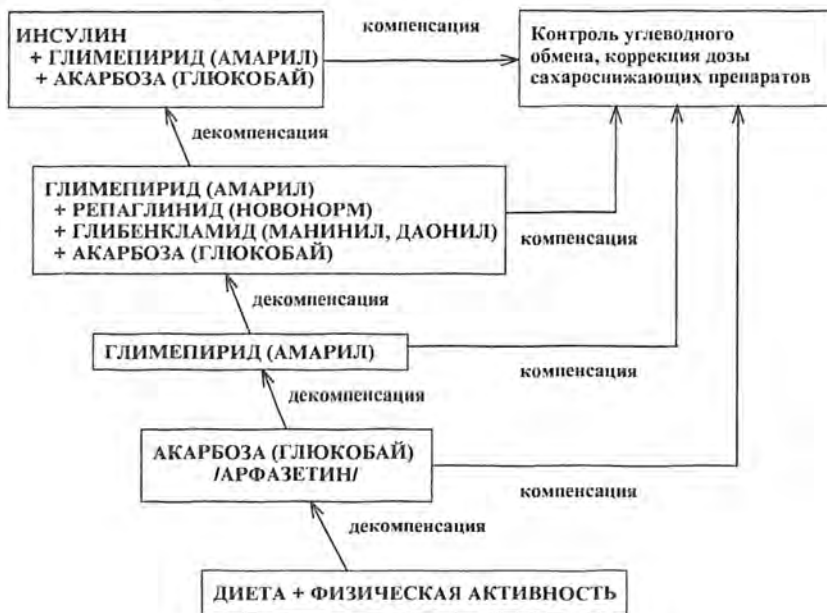


Рис. Оптимальная тактика лечения больных сахарным диабетом II типа.

Для больных сахарным диабетом II типа с ожирением тактика лечения во многом сходна, имея некоторые особенности. Так, у лиц не старше 60 лет, при отсутствии компенсации диабета на низкокалорийной диете и достаточной физической активности, может быть эффективным применение метформина (при отсутствии противопоказаний к приему бигуанидов) самостоятельно или с ингибитором  $\alpha$ -глюкозидаз. Однако, учитывая повышение риска развития молочнокислого ацидоза при применении метформина не только при тяжелых нарушениях функции почек, печени и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, но и при употреблении алкоголя, острых и хронических респираторных заболеваниях, пожилom возрасте, использовании диагностических рентгеноконтрастных средств, считают, что его назначение недопустимо без наличия постоянного наблюдения за больным [18-22].

Учитывая многообразие факторов высокого риска развития молочнокислого ацидоза, приводящего к летальности более чем в 50% случаев, а также спорное, по данным последних исследований, влияние бигуанидов на массу тела [23-25], следует признать более целесообразным и безопасным применение у большей части больных сахарным диабетом II типа с ожирением вышеописанной тактики лечения без назначения монотерапии метформином. Его назначение, при отсутствии противопоказаний к применению, на всех этапах медикаментозной терапии больного целесообразно лишь в комбинации с глюкобаем, амарилом, инсулином. Комбинированное лечение дает возможность использовать меньшие дозы бигуанида и тем самым снизить риск развития лактацидоза и гипоксии, а также уменьшить вероятность его токсического влияния на функцию печени и почек.

Назначение перорального сахароснижающего препарата, особенно в начале медикаментозной терапии, обязывает врача строго дифференцированно подходить к его выбору с учетом всех перечисленных выше требований, индивидуальных особенностей течения сахарного диабета и сопутствующей патологии.

Дифференцированное назначение пероральных сахароснижающих препаратов с учетом их фармакологических свойств и принципа разумной достаточности позволит, по нашему мнению, кроме достижения компенсации, максимально отсрочить наступление вторичной сульфамидорезистентности и связанной с ней необходимости перехода на более дорогостоящую инсулинотерапию, что имеет помимо медико-социального и экономическое значение.

## Литература

1. Lebovitz H.E. Alpha-glucosidase inhibitors // *Endocrin. Metab. Clin. North Am.* 1997, 26, № 3, 539-551.
2. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Ткач С.Н. Гликомодуляция акарбозой - новое лечение больных сахарным диабетом. К.: Здоров'я, 1998. 72 с.
3. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes // *Diabetes.* 1996, 45, № 12, 1661-1669.
4. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Сахароснижающие пероральные препараты и их применение. К., 1997. 108 с.
5. Roskamp R., Wernick-Panten K., Draeger K.E. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide // *Horm. Metab. Res.* 1996, 28, 419-425.

6. Landgraf R., Bilo H.J.G. Repaglinide vs glibenclamide: a 14-week efficacy and safety comparison // *Diabetologia*. 1997, **40**, Suppl.1, p. A 321.
7. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
8. Geisen K., Vegh A., Krause E., Papp J.G. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride // *Horm. Metab. Res.* 1996, **28**, 496-507.
9. Лиммер Й., Кенинг Э., Рупрехт и др. Эффективность и переносимость глюренорма. Результаты длительных испытаний за период 18 и 30 месяцев в различных клиниках // *Диabetология Кroatика*. 1992, **20**, Прилож. 1, 3-19.
10. Kramer W., Muller G., Girbig F. Et al. The molecular interaction of sulfonylureas with B-cell ATF sensitive K<sup>+</sup>-channels // *Diab. Res. Clin. Practice*. 1995, **28**, Suppl., 567-580.
11. Schernthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus // *Diab. Res. Clin. Practice*. 1996, **31**, Suppl., 3-13.
12. University Group Diabetes Program: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus. II. Mortality results // *Diabetes*. 1970, **19**, Suppl. 2, 781-830.
13. Дейнека Г.К., Харченко Н.С., Гусарова Е.С. Дія глібенкламіду на деякі показники серцево-судинної системи і вуглеводний баланс // *Фармац. журн.* 1976, № 6, 48-51.
14. Cole W.C., McPherson C.D. ATP-regulated K<sup>+</sup>-channels protect the myocardium against ischemia / reperfusion damage // *Circulat. Res.* 1991, **69**, 571-581.
15. Gross G.J., Auchampach J.A. Blocade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dog // *Circulat. Res.* 1992, **70**, 223-233.
16. Billman G.E., Avendano C.E., Halliwill J.R. et al. The effects of the ATP-dependent potassium channel antagonist, gliburide, on coronary blood flow and susceptibility to ventricular fibrillation in unanesthetized dogs // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993, **21**, 197-204.
17. Smits P., Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives // *Diabetologia*. 1995, **38**, 116-121.
18. Campbell I.R. Metformin and sulphonylureas: the comparative risk // *Horm. Metab. Res. Suppl.* 1985, **15**, 105-111.
19. Gan S.C., Barr J., Arief A.I., Pearl R.G. Biguanide-associated lactic acidosis: case report and review of the literature // *Arch. Intern. Med.* 1992, **152**, 2333-2336.
20. Josephkuty S., Potter J.M. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients // *Diabet. Med.* 1990, **7**, 510-514.
21. Lalau J.D., Andrejak J., Moriniere P. Et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics by metformin: a study of metformin elimination // *Int. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1989, **27**, 285-288.
22. Lalau J.D., Vermersch A., Hary L. et al. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990, **8**, 329-332.
23. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects // *Diabetes Care*. 1993, **16**, 621-629.
24. DeFronzo R.A., Goodman A.M. and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* 1995, **333**, 541-549.
25. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, of metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for free years // *BMJ*. 1995, **310**, 83-88.

## Юрій Васильович Бездробний (до 60-річчя від дня народження)



11 березня 1999 р. виповнилося 60 років від дня народження та 38 років наукової діяльності заступника Голови Національної комісії з радіаційного захисту населення України при Верховній Раді України доктора біологічних наук Юрія Васильовича Бездробного.

Ю.В. Бездробний у 1961 р. закінчив з відзнакою біологічний факультет Харківського державного університету і розпочав наукову діяльність у Харківському інституті медичної радіології МОЗ України. У 1964 р. вступив до аспірантури у Всесоюзному інституті експериментальної ендокринології МОЗ СРСР, м.Москва, де у 1968 р. захистив кандидатську дисертацію, у якій вперше було досліджено біосинтез гормональних білків у гіпофізі тварин після опромінення рентгенівськими та  $\gamma$ -променями. З 1967 р. працював в Інституті медичної радіології АМН СРСР,

м.Обнінськ, вивчаючи вплив опромінення на вісь гіпоталамус-гіпофіз, а з 1969 р. – у Секторі молекулярної біології та генетики АН УРСР, м. Київ, досліджуючи структуру та функції кортикотропіну гіпофіза.

З 1972 р. Ю.В.Бездробний був науковим співробітником Київського інституту ендокринології та обміну речовин МОЗ України, де вивчав вплив гормонів на активність РНК-полімеразної реакції тканин-мішеней, порушення ендокринного гомеостазу при цукровому діабеті та активності інсулінових рецепторів. Результати цих досліджень підсумовані у докторській дисертації (1985 р.) та монографії "Структура и функции инсулиновых рецепторов" (у співавт. з А.С. Єфімовим). У 1986 р. Ю.В.Бездробний очолив лабораторію експериментальної радіаційної ендокринології у Всесоюзному центрі радіаційної медицини АМН СРСР, м.Київ, де досліджувався гормональний статус ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС і дітей, які проживали на забруднених радіонуклідами територіях, а також вплив малих доз опромінення на мембранотропні ефекти гормонів.

Багато сил віддав Ю.В.Бездробний розвитку вітчизняної експериментальної радіаційної ендокринології. У 1989 р. на базі ВНЦРМ ним була організована Всесоюзна робоча нарада "Задачи экспериментальной радиационной эндокринологии в связи с аварией на ЧАЭС", а на I Всесоюзному з'їзді радіобіологів у м. Москві - секція з експериментальної радіаційної ендокринології. У 1989 р. Ю.В.Бездробного було включено у правління Всесоюзного радіобіологічного товариства та у Вчену раду з проблем радіобіології АН СРСР.

Із 1993 р. Ю.В. Бездробний працює заступником Голови Національної комісії з радіаційного захисту населення України при Верховній Раді України. Бере участь у керівництві науковою експертизою проектів законодавчих актів та нормативних документів і у здійсненні наукових досліджень, пов'язаних з радіологічним захистом.

Ю.В. Бездробний є автором понад 100 наукових праць (в тому числі 2 монографій і 6 оглядово-аналітичних статей). Підготував трьох кандидатів наук. Нагороджений урядовими медалями.

Невтомний і принциповий науковець, Ю.В. Бездробний характеризується високою відповідальністю, вимогливістю до себе і своїх колег, доброзичливістю та чуйністю. Редколегія журналу від щирого серця вітає ювіляра і зичить йому міцного здоров'я й подальших здобутків у науковій діяльності.

## Володимир Федорович Чеботарьов

(до 60-річчя від дня народження)



9 квітня 1999 р. виповнилося 60 років від дня народження і 37 років наукової та педагогічної діяльності доктора медичних наук, професора, керівника лабораторії ендокринної регуляції імуногенезу Чеботарьова Володимира Федоровича.

В.Ф.Чеботарьов народився у м. Києві в родині відомих лікарів. Його батько Федір Федорович Чеботарьов - один із організаторів і керівник швидкої медичної допомоги м. Києва, а дядько - Дмитро Федорович Чеботарьов - видатний терапевт і геронтолог, академік НАН та АМН України. Продовжуючи родинні традиції, після закінчення Київського медичного інституту у 1962 р. В.Ф.Чеботарьов став аспірантом, згодом - асистентом та в. о. доцента кафедри мікробіології цього інституту. У 1966 р. він захистив кандидатську дисертацію, присвячену вивченню імунобіологічних реакцій при дії кортикостероїдних препаратів. З 1969 р. подальша наукова діяльність Чеботарьова В.Ф. нерозривно пов'язана з Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.Л. Комісаренка АМН України. В 1971 р. він був запрошений на роботу в Інститут Пастера (Париж, Франція), де працював в лабораторії видатного імунолога Петра Грабаря. Багаторічні плідні дослідження ролі тимусу і кори надниркових залоз в регуляції імунологічних реакцій завершилися успішним захистом докторської дисертації у 1981 р. З 1986 р. В.Ф.Чеботарьов - керівник лабораторії ендокринної регуляції імуногенезу.

Чеботарьов Володимир Федорович - відомий вчений патофізіолог-імунолог, висококваліфікований дослідник з енциклопедичними знаннями. Він розробив і очолив нові напрямки розвитку імуноендокринології. Серед них: вивчення особливостей, механізмів та засобів реабілітації вторинного імунodefіциту при ендокринних захворюваннях; загальної імунної стану осіб, які постраждали від аварії на ЧАЕС; імунологічного забезпечення лікування ендокринних захворювань трансплантуванням гормонотворюючих тканин. В.Ф.Чеботарьовим зроблений великий внесок у вивчення механізму дії біологічно активних препаратів тимусу, який є основою створення методів профілактики, діагностики та комплексного лікування цукрового діабету, захворювань щитовидної залози, онкологічних захворювань. В 1999 р. ця робота висунута на здобуття Державної премії України з науки і техніки.

Трудова діяльність Чеботарьова В.Ф. пов'язана не лише з науковою працею, він має також великий талант педагога. Протягом десятиліть В.Ф.Чеботарьов передає свої знання вченого та досвід експериментатора студентам Київського медичного університету. В.Ф.Чеботарьов здійснює велику організаційну та громадську роботу. Він був обраний віце-президентом Всесоюзної спілки імунологів, членом президії Асоціації ендокринологів України, членом двох республіканських проблемних комісій, двох спеціалізованих Вчених рад із захисту дисертацій, входить до складу редколегій наукових журналів та збірників.

Чеботарьов В.Ф. є автором понад 200 наукових праць, у тому числі 5 монографій. Під його керівництвом виконано 8 кандидатських дисертацій. Володимир Федорович Чеботарьов нагороджений значком "Отличник здравоохранения", медаллю "Ветеран праці", грамотою Президії Верховної Ради УРСР "За самовіддану роботу по ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС та усунення її наслідків".

Редколегія журналу сердечно вітає ювіляра і зичить члену редколегії журналу міцного здоров'я, творчого натхнення та подальших успіхів в науковій праці.

## Олександр Григорович Резніков (до 60-річчя від дня народження)



12 листопада 1999 р. виповнилося 60 років від дня народження Олександра Григоровича Резнікова - заслуженого діяча науки і техніки України, члена-кореспондента НАН та АМН України, лауреата Державної премії, доктора медичних наук, професора, завідувача відділу ендокринології репродукції та адаптації Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України.

О.Г.Резніков народився в м. Одесі у сім'ї лікаря та агронома. У 1962 р. закінчив Одеський медичний інститут ім. М.І.Пирогова. Протягом трьох років працював завідувачем лікарської дільниці в с. Сухий Єланець Миколаївської області. Після захисту кандидатської дисертації (1965 р.) розпочав працювати у Київському НДІ ендокринології та обміну речовин в лабораторії патологічної фізіології, якою керував акад.

В.П.Комісаренко. У 1974 р. захистив докторську дисертацію. З 1973 р. - засновник та незмінний керівник лабораторії нейрогормональної регуляції розмноження, яку в 1991 р. було реорганізовано у відділ ендокринології репродукції та адаптації. Протягом 25 років О.Г.Резніков керує Міжнародним науковим центром ВООЗ з питань репродукції. У 90-х роках протягом трьох років працював професором у відомих університетах США і Канади. Науковий та життєвий світогляд вченого формувався під впливом вчителів - М.Н.Зайка та В.П.Комісаренка.

О.Г.Резніков збагатив нормальну і патологічну фізіологію та ендокринну фармакологію працями першорядного значення, створив наукову школу, головними напрямками якої є нейроендокринна регуляція репродукції та адаптації, розробка нових методів діагностики і лікування ендокринних захворювань та гормонозалежних пухлин. Під керівництвом О.Г.Резнікова створено препарат ніфтолід - засіб лікування раку кори надниркових залоз та хвороби Іценка-Кушинга. У галузі нейроендокринології з ім'ям О.Г.Резнікова пов'язаний новий науковий напрямок - розкриття нейрохімічних механізмів порушень статевої диференціації мозку. Він є одним із засновників нової галузі патофізіології - функціональної нейротератології. Досягнення О.Г.Резнікова відзначено Державною премією України (1976 р.), премією ім. О.О.Богомольця АН УРСР (1983 р.) та премією з теоретичної медицини АМН України (1996 р.). Під керівництвом О.Г.Резнікова виконано 4 докторських та 23 кандидатських дисертації. Він є автором 12 монографій, підручників, посібників та 270 наукових статей, опублікованих в Україні та за кордоном.

О.Г.Резніков шідро працював заступником голови та членом експертної ради ВАК України, наукових рад НАН і АМН України, АН і АМН СРСР, Фармакологічного комітету МОЗ. Він очолює проблемну комісію АМН і МОЗ «Патологічна фізіологія та імунологія», є членом редколегії кількох наукових журналів, віце-президентом Наукового товариства патофізіологів України, членом правління Асоціації ендокринологів України. О.Г.Резніков обраний членом Нью-Йоркської академії наук, почесним членом міжнародного товариства нейроендокринологів, членом міжнародного товариства патофізіологів тощо.

Редколегія щиро вітає ювіляра та зичить членові редколегії нашого журналу здоров'я, нових творчих злетів, щастя і успіхів.

## Ярема Ілліч Томашевський (до 70-річчя від дня народження)



3 грудня 1999 р. виповнюється 70 років від дня народження та 46 років лікарської, наукової, педагогічної та громадської діяльності доктора медичних наук, професора Яреми Томашевського.

Ярема Томашевський народився у с. Стецева Снятинського району Івано-Франківської області у селянській родині. Середню освіту здобув в українській гімназії у Коломиї та Снятинській середній школі. У 1953 р. закінчив лікувальний факультет Львівського державного медичного інституту, а у 1955 р. – клінічну ординатуру при кафедрі пропедевтичної терапії. Три роки присвятив практичній діяльності – завідував терапевтичним відділом Кам'янсько-Бузької районної лікарні та 4-ої лікарні м.Львова. Кандидатську дисертацію захистив у 1962 р., докторську – у 1972 р. На викладацькій роботі у

Львівському медичному інституті з 1958 р. – асистент кафедри пропедевтичної терапії, доцент кафедри терапії факультету удосконалення лікарів, а з 1978 р. – завідувач кафедрою ендокринології та клінічної фармакології. Під керівництвом Я.Томашевського виконано 15 кандидатських і 2 докторські дисертації.

Я.Томашевський – терапевт-ендокринолог та клінічний фармаколог широкого профілю. Він є автором 207 друківаних праць, зокрема, 7 монографій з питань кардіології, ревматології, гастроентерології, ендокринології, клінічної фармакології, ензимології, вітамінології та курортології.

У наукових дослідженнях Я.Томашевського відображені питання вітамінної недостатності і способи корекції метаболічних порушень при захворюваннях внутрішніх органів та ендокринної системи. В останні десятиліття розроблялася корекція порушень гормональної регуляції метаболізму на підставі відкритого О.Я.Томашевською "синдрому пірвіноградного діабету". Було опрацьовано нову програму ранньої діагностики та профілактики ендокринних захворювань, яка впроваджується у практику. Згідно із цією програмою обстежено більше 20 тис. населення, включаючи осіб, які перебували у Чорнобильській зоні.

Професор Я.Томашевський – член правління Наукового товариства ендокринологів України, голова Львівського обласного науково-медичного товариства ендокринологів, член Європейської асоціації діабетологів, голова наукової проблемної комісії "Патологія щитовидної залози у Прикарпатті", член редколегії журналу "Ендокринологія" та "Лікарського збірника" Наукового товариства ім.Шевченка у Львові, заступник голови Лікарської комісії НТШ, дійсний член Наукового товариства ім. Шевченка, академік Української академії медичних та біологічних наук. Нагороджений значком "Отличник здравоохранения".

Професор Ярема Томашевський – відомий клініцист та досвідчений педагог, йому притаманні любов до праці та знань, постійний творчий пошук, скромність та доброзичливість, готовність допомогти всім, хто звертається до нього.

Редколегія журналу щиро вітає ювіляра і бажає йому доброго здоров'я, довгих років життя, нових творчих звершень.

## ОСНОВНІ ШЛЯХИ РОЗВИТКУ УКРАЇНСЬКОГО НДІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА 80 РОКІВ (1919-1999)

*Ю.І.Караченцев*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 61002 Харків, Україна*

Історія створення вітчизняної ендокринології почала свій відлік з листопада 1919 р., коли за ініціативою видатного вченого доктора медичних наук, професора, академіка АН УРСР, заслуженого діяча науки України Данилевського В.Я. рішенням Харківського медичного товариства при підтримці Народного комісаріату охорони здоров'я України було організовано перший ендокринологічний науковий центр - Інститут ендокринології в м.Харкові. Він в різні роки мав різні назви - Органотерапевтичний інститут (1919-1927), Український органотерапевтичний інститут (1927-1930), Всеукраїнський інститут ендокринології та органотерапії (1930-1941), Український інститут експериментальної ендокринології (1941-1965), Харківський НДІ ендокринології та хімії гормонів (1965-1992), з 1992 р. - Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань.

Створення інституту сприяло планомірному вивченню проблем ендокринології в Україні та відіграло важливу роль у становленні експериментальної та клінічної ендокринології у СРСР. Роботами інституту закладався підмурок для вирішення проблем фізіології і патології залоз внутрішньої секреції, створення гормональних та гормоноподібнодіючих лікарських засобів.

Під керівництвом В.Я.Данилевського інститут став осередком нових прогресивних ідей, які сприяли розвитку вчення про залози внутрішньої секреції на високому теоретичному рівні, місцем підготовки висококваліфікованих наукових кадрів, творцем і піонером впровадження в практику охорони здоров'я ефективних методів лікування ендокринних захворювань. З перших років існування основними напрямками роботи інституту стали розробка актуальних проблем теоретичної та клінічної ендокринології, створення та промисловий випуск лікарських препаратів для лікування ендокринних захворювань та їх ускладнень.

У червні 1927 р. в інституті була відкрита перша в Україні і одна з перших в Європі ендокринологічна клініка і відтоді підготовка лікарів-ендокринологів високої кваліфікації і надання спеціалізованої допомоги ендокринним хворим стало одним із найважливіших завдань інституту. Цьому сприяло створення наукового товариства ендокринологів під керівництвом акад. Данилевського В.Я.

Вагомим досягненням інституту була розробка і впровадження у виробництво нового способу виготовлення рідинних безбілкових органопрепаратів, на який інституту був виданий перший патент. У 1923 р. в інституті вперше у СРСР був одержаний вітчизняний інсулін (проф. Ейнгорн П.Л.), котрий був використаний в клініці для лікування хворих на цукровий діабет заслуженим діячем науки проф. Коганом-Ясним В.М. У подальшому інститутом був розроблений і налагоджений промисловий

випуск інсуліну, що дозволило не тільки звільнити країну від імпорту препарату, але й експортувати його у ряд країн.

Продовжувала зростати виробнича діяльність інституту. У 30-ті роки інститутом виготовлялися вже 28 органопрепаратів і 12 гормональних лікарських засобів, у тому числі перші синтетичні препарати - дийодтирозин і метилтестостерон. Такі препарати, як фолікулін, адреналін, пітуїтрин, тиреоїдин не втратили свого значення і виготовляються промисловістю й зараз.

Таким чином, вже на початку 30-х років у Харкові сформувався потужний науково-медично-промисловий центр, який дозволяв комплексно вирішувати проблеми надання спеціалізованої медичної допомоги ендокринним хворим. Саме тому Харків вважається колыскою вітчизняної ендокринології.

В 30-ті роки в інституті працювали такі видатні вчені, як акад. Данилевський В.Я., чл.-кор. АМН, проф. Приходькова Є.К., професори Репрев А.В., Фабрикант М.Б., Коган-Ясний В.М., Фольборг Г.Я., Кронтовський А.А. У 1931 р. пропозицію працювати науковим консультантом інституту прийняв акад. Богомолець О.О. Біохімічний відділ очолив проф. Утевський А.М., лабораторію хімії гормонів - проф. Ейнгорн Г.Л., лабораторію патофізіології - проф. Генес С.Г. Саме в цій лабораторії почав свій науковий шлях молодий вчений, а згодом - засновник Інституту ендокринології та обміну речовин АМН України - акад. АН України Комісаренко В.П.

На початку 30-х років за ініціативою інституту була відкрита ціла мережа філій - в Києві, Донецьку, Чернігові, Запоріжжі, Дніпропетровську, на базі яких згодом створювалися ендокринологічні диспансери. Вони проводили цілеспрямовану роботу з організації ендокринологічної допомоги населенню України та пропаганди знань в області ендокринології.

Основними науковими проблемами, над вирішенням яких працювали науковці інституту в довоєнні роки, були "Патогенез, клініка, терапія і профілактика цукрового діабету та базедової хвороби", "Ендокринопатії та новоутворення", "Гістогормони", "Статеві гормони". На підставі отриманих наукових даних розроблялися та впроваджувалися в практику охорони здоров'я засоби ранньої діагностики та раціональні методи лікування багатьох ендокринних захворювань.

Після приєднання Західної України інститут одержав і з успіхом виконав завдання держави по розробці заходів для ліквідації зобної ендемії в йододефіцитних районах. Ці заходи включали, зокрема, забезпечення населення ендемічних районів йодованою сіллю та продуктами моря, а також створення мережі протизобних диспансерів і підготовку для роботи в них кваліфікованих лікарів-ендокринологів.

У роки Великої Вітчизняної війни інститут було евакуйовано на Алтай, у м.Бійськ, де в дуже складних умовах вже через три тижні після переїзду було розпочато промисловий випуск інсуліну і адреналіну, потім вітамінів, антибіотиків та інших препаратів, необхідних фронту і тилу. У перші два роки війни м.Бійськ був єдиним місцем у Радянському Союзі, де вироблялися ендокринні препарати. Під час війни обсяг виробництва дорівнював обсягу продукції, яку виробляла виробнича частина інституту з її багаточисельними філіями за весь довоєнний період. У звіті Алтайському крайкому ВКП(б) відносно проведеної за 2,5 роки науково-

виробничої роботи відмічалось, що Український НДІ експериментальної ендокринології надав Радянській Армії, Військово-Морському Флоту, евакошпиталю та населенню країни важливих медичних препаратів на суму понад 8,5 млн. крб.; 200 тис. крб. інститут перерахував до Особливого фонду Верховного командування Радянської Армії, достроково виконав завдання по спецпостачанню найважливіших лікарських препаратів для Головного військово-санітарного управління Радянської Армії. За самовіддану і сумлінну працю в роки війни колектив інституту було занесено до "Книги почета гвардейцев трудового фронта" (Бійськ, 1943), а професорів Динерштейна З.М. і Генеса С.Г. нагороджено орденами "Знак почета", 20 співробітників - медалями "За доблестный труд в Великой Отечественной войне". Створений в Бійську ендокринологічний диспансер поклав початок розвитку ендокринологічної допомоги населенню Алтайського краю.

Після повернення до Харкова у 1944 р. інститут знову очолив роботу в республіці з експериментальної та клінічної ендокринології. Саме тут були закладені фундаментальні основи вітчизняної науки, спрямовані на рішення проблем фізіології і патології залоз внутрішньої секреції, створення і виробництва гормональних і гормоноподібних лікарських засобів.

Більше п'ятидесяти років в інституті функціонує школа по створенню препаратів з гормональною і гормоноподібною дією, засновником якої був канд. хім. наук Кіпріянов Г.І. (1944). Його справу продовжили канд. хім. наук Лундін Н.П., Кнорозова Г.В., Савицький А.Я., Симон І.Б., Молева Н.І., Воловельський Л.Н.

На рахунку цієї школи розробка і впровадження у медичну практику таких засобів, як кортизону ацетат, тестостерону пропіонат, метилтестостерон, естрадіолу дипропіонат, естрадіолу монобензоат, сінестрол, діетилсільбестрол, октестрол, адреналін, норадреналін, ізадрин та інші.

З 1959 р. ця школа почала розвивати новий напрямок - розробка препаратів для лікування гормонозалежних пухлин, у здійсненні якого інститут був єдиним у Союзі. У лікувальну практику впроваджено такі протипухлинні засоби, як медротестерону пропіонат, тестололактон, пролотестон (пухлини молочної залози), хлортрианізен (пухлини передміхурової залози). На стадії клінічних випробувань знаходиться препарат естразин, що діє на пухлини передміхурової залози.

Іншим напрямком діяльності вчених інституту є створення препаратів для лікування серцево-судинних захворювань. Сьогодні успішно закінчуються клінічні випробування антисклеротичного засобу уфібрат і кардіотоніку суфан.

Розробляються препарати і для використання у сільському господарстві. З 1988 р. препарат дигітол виробляється і використовується у ветеринарній практиці, препарат суктир пройшов виробничі випробування.

Напрямок, пов'язаний із синтезом сполук з гіпоглікемічними властивостями, розвивається в інституті з 1960 р. (кандидати хімічних наук Сисоєва Т.Ф., Махненко Н.І., Хлапоніна Л.М.). Наукова тематика за цей період повністю віддзеркалює світовий стан проблем створення пероральних антидіабетичних засобів. На ранніх етапах було проведено синтез сполук з ряду сульфанілсечовини (бутамід, цикламід, хлорцикламід, хлорпропамід). Препарати випускались дослідним заводом інституту

(зараз цех ендокринних препаратів ВАТ фармфірма "Здоров'я"; виробнича частина інституту у м.Києві була перетворена у Дарницький хіміко-фармацевтичний завод, нині ЗАО фармфірма "Дарниця") і увійшли у клінічну практику. Ці розробки призвели до створення вітчизняної технології виробництва найефективнішого гіпоглікемічного засобу серед похідних сульфанілсечовини другого покоління – глібенкламіду, технологія виробництва субстанції і його таблеток була реалізована у 1982 р.

Оригінальні роботи по синтезу арил- та гетерилпохідних янтарної та камфорної кислот, для яких характерні протизапальні, імуномодулюючі, антидіабетогенні властивості, було розпочато наприкінці 80-х років. Ці дослідження, на відміну від попередніх, не були пов'язані з ресинтезом, хоча і ефективних, але широко відомих у світі препаратів. Вони відповідають сучасному світовому рівню фармакотерапії цукрового діабету. Результатом цих досліджень стало створення нового потенційного антидіабетичного засобу - фенсукциналу, який зараз успішно проходить I стадію клінічних випробувань. Прикладні роботи, що виконуються в інституті з цієї тематики, в певній мірі перекликаються з фундаментальними дослідженнями, проведеними у США стосовно антидіабетичних властивостей ефірів янтарної кислоти.

Здійснюючи дослідження над створенням нових вітчизняних лікарських засобів, інститут успішно співпрацює з провідними науковими школами України і країн СНД: Національним медичним університетом ім. О.О.Богомольця, Українською фармацевтичною академією, Українським НДІ онкології ім. Р.Є.Кавецького, Інститутом органічної хімії НАН України, Онкологічним науковим центром РАМН, Уральським політехнічним інститутом та ін.

Останнім часом увага хіміків і фармацевтів інституту (доктор фарм. наук. Кулеш К.Х., кандидати хімічних наук Заславська Г.С., Ліпсон В.В., Пивоваревич Л.П., Скачек І.Б., Яременко Ф.Г., кандидати біологічних наук Божко Т.С., Кудря М.Я. та ін.) зосереджена на одержанні біологічно активних похідних кисень-, азот- та сіркувмісних гетероциклічних сполук з антииреоїдною, імуномодулюючою та антидіабетичною активністю, стероїдних похідних з протипухлинною дією.

Науковцями інституту створено, вивчено і впроваджено в практику охорони здоров'я 123 лікарських засоби. Отримано 133 авторських свідоцтв, 13 патентів України і 12 патентів країн далекого зарубіжжя (Бельгія, Великобританія, Німеччина, США, Швейцарія, Швеція, Франція, Японія), зареєстровано три товарних знаки. Продана ліцензія на поліакриламідний гель фірми S-Trade AB (Швеція).

Лікарські засоби, створені в інституті, одержали на ВДНГ СРСР 1 золоту медаль, 4 срібних, 14 бронзових, 3 дипломи. На ВДНГ України одержано 3 дипломи.

Школа по вивченню патогенезу та фармакологічній корекції цукрового діабету була заснована засл. діячем науки УРСР, проф. Генесом С.Г. у 1932 р. Досягнення цієї школи створили основу вітчизняної ендокринології, в першу чергу, діабетології, та започаткували пошук перспективних шляхів синтезу антидіабетичних препаратів. Головні напрямки діяльності колективу за останні роки (доктор мед. наук, проф. Полторак В.В.) полягають у вивченні гормональної та негормональної регуляції біосинтезу та секреції інсуліну, патогенезу цукрового діабету (ЦД) (аутоімунний механізм деструкції  $\beta$ -клітин); з'ясуванні шляхів

реалізації спадкової схильності до ЦД, розробці теоретичних основ пошуку нових антидіабетичних засобів та підвищення ефективності корекції метаболічних порушень у хворих; створенні експериментально-біологічних моделей основних ендокринопатій аутоімунного генезу.

У результаті проведених досліджень поглиблені уявлення про регуляцію функцій панкреатичних  $\beta$ -клітин, показана участь у цьому процесі ряду гормональних і негормональних чинників, що змінюють активність білкового і специфічного синтезу, доведено неопосередкований через первинну зміну глюкозного гомеостазу ефект естрогенів, анаболічних стероїдів та тиреоїдних гормонів на секреторну відповідь  $\beta$ -клітин; визначено характер взаємозв'язку між рівнем циркулюючого інсуліну і темпом його біосинтезу. Сформульоване уявлення про дисоційований вплив засобів гормональної і негормональної природи на синтез і секрецію інсуліну та про відносну незалежність цих двох процесів в умовах цілісного організму сприяло новому підходу до оцінки впливу різних речовин на компенсаторні властивості  $\beta$ -клітин, що рекомендовано до використання при доклінічному вивченні цукрознижуючих препаратів, які діють на рівні  $\beta$ -клітин.

Створення експериментальних моделей, які максимально враховують гетерогенний генез ЦД у людини, підвищує ефективність досліджень з розробки нових антидіабетичних засобів для первинної, вторинної і третинної профілактики ЦД.

Серед фундаментальних досліджень слід виділити сформульовану концепцію про значення генотипу у формуванні чутливості організму до діабетогенних чинників внутрішнього та зовнішнього середовища. Вперше доведено вплив гена діабету і стадії спонтанного діабетогенезу на реалізацію пошкоджуючого  $\beta$ -цитотропного та імунотропного ефектів діабетогенних чинників хімічної природи. Встановлена дія аутоімунної органоспецифічної (тиреоїдит) і генералізованої (синдром червоного вовчак) патології, а також гена діабету на модуляцію чутливості до діабетогенних чинників хімічної природи; визначено потенціюючий ефект збільшеної продукції нітрозамінів (ізольованої і комбінованої з низькими дозами радіації) на реалізацію пошкоджуючої дії діабетогенних хімічних сполук і розвиток аутоімунної агресії в органах ендокринної системи, особливо в панкреатичних острівцях.

Наукова школа "Патогенез, діагностика та фармакотерапія порушень репродуктивної функції" була заснована проф. Вартапетовим Б.А. у 60-х рр. і завжди мала як фундаментальний, так і прикладний характер, оскільки в її межах виконувались не тільки дослідження, спрямовані на поглиблення знань з фізіології та патофізіології репродуктивної системи людини і тварин, а й створювались нові діагностичні методи, принципи лікування та лікарські засоби.

В наш час представниками цієї школи є докт. мед. наук, проф. Демченко О.М., докт. біол. наук, проф. Гладкова А. І., канд. мед. наук Сергієнко Л.Ю. Вагомий внесок у вирішення проблеми лікування вірильного синдрому у жінок вносять клініцисти-хірурги (докт. мед. наук Н.Г.Цариковська, нині - канд. мед. наук, засл. лікар України Бірюкова М.С.).

До досягнень світового рівня цієї школи, перш за все, слід віднести наукове обґрунтування та доведення наявності клімаксу у чоловіків, встановлення ролі передміхурової залози в патогенезі вазомоторних розладів, притаманних патологічному клімаксу. Виконання комплексу

досліджень з встановлення значення дисфункціональних змін у системі гіпофіз - гонади в механізмі старіння та розвитку серцево-судинних, уrogenітальних та ендокринних порушень при патологічному клімаксі у чоловіків (1965 - 1975 рр.) сприяло не тільки встановленню нових фактів щодо функціонування репродуктивної системи чоловіків та її взаємовідносин з іншими системами організму, а й тому, що практична медицина одержала конкретні медичні рекомендації з діагностики та терапії інкреторної недостатності сім'яників і патологічного клімаксу у чоловіків.

Значним досягненням школи є визначення таких механізмів патогенезу гіпогонадізму, як порушення реалізації та послідовності включення гонадотропних гормонів в регуляцію репродуктивної функції, затримка пубертатної динаміки біосинтезу стероїдів в сім'яниках, порушення співвідношення між активними та неактивними метаболітами тестостерону. Разом з цим показано, що факторами ризику під час лікування препубертатного гіпогонадізму є використання неадекватних відносно часу застосування та спрямованості схем гормонотерапії, наявність гормонорезистентних форм захворювання. Вперше шляхом визначення переліку клінічних показників та кількісної оцінки останніх створено об'єктивний підхід до відбору хворих для застосування або незастосування гормонотерапії; знайдені нові поєднання гормональних та негормональних препаратів, котрі підсилюють регулюючу дію тестостерону на органи репродуктивної системи чоловіків. Вказані розробки виконуються на рівні винаходів (12 охоронних документів), що свідчить про їх світовий пріоритет.

Останнім часом вчені досліджують роль гормональних та негормональних чинників в механізмі пре- та неонатального імпринтингу в системі гіпоталамус - гіпофіз - гонади - органи-мішені з метою як поглиблення фундаментальних знань в цьому питанні, так і створення моделей патології пубертату та пошуку шляхів її корекції.

Дослідження функціональної ролі окремих метаболітів тестостерону спрямовані на встановлення фізіологічного значення андрогенів для жіночого організму. Вперше засвідчена наявність впливу, зокрема 5 $\alpha$ -дигідротестостерону, на естральну циклічність та фолікулогенез, виявлена підпорядкованість окремих складових статевої поведінки різним метаболітам тестостерону, визначені особливості впливу чоловічого статевого гормону на сперматогенез залежно від віку та андрогенного статусу, суттєво розширені уявлення про фізіологічну роль інгібіну та патофізіологічну роль пролактину при чоловічому та жіночому безплідді. Останнім часом вказані фундаментальні розробки використовуються для пошуку біологічно активних сполук, спрямованих на регуляцію репродуктивної функції у людей, а також для застосування у тваринництві.

Сучасна спрямованість біологічної науки на дослідження субклітинних та молекулярних механізмів, які складають основу як фізіологічних, так і патологічних процесів, обумовлює науковий пошук в цьому напрямку. Вивчаються механізми та чинники регуляції формування в онтогенезі чутливості органів та тканин до статевих стероїдів, визначається патогенетична роль порушень механізмів, котрі забезпечують реалізацію дії статевих гормонів на рівні клітин-мішеней, у тому числі гормон-рецепторна взаємодія та перетворення нативного гормону в природні метаболіти з високою біологічною активністю.

На вказаному шляху отримано ряд пріоритетних результатів фундаментального та прикладного характеру; визначені молекулярні

характеристики системи білків - рецепторів тестостерону в тканинах-мішенях та встановлена наявність їх перебудови упродовж післянатального онтогенезу; показано функціональне значення післянатального піку чоловічого статевих гормону для формування статевої диференціації тканин; розшифровано деякі механізми взаємодії тропних та статевих гормонів в периферичних тканинах; розширено уявлення про ендокринопатії як дисфункції ендокринних залоз, а саме - доведено, що першопричиною розвитку ендокринної патології можуть бути порушення на рівні взаємодії гормону з рецепторним комплексом та зміни внутрішньоклітинних шляхів проходження гормонального сигналу. На підставі фундаментальних досліджень створено нові засоби ранньої діагностики порушень статевого розвитку та гормонорезистентності, доведена необхідність корекції в ранньому віці насиченості та напрямків метаболізму статевих гормонів для запобігання розвитку тестостерон-резистентності в пубертатному періоді; разом з групою хірургів проведено обґрунтування принципів диференційної діагностики та оптимізації хірургічної тактики і післяопераційної терапії при окремих формах вірильного синдрому.

В останні роки (1990-1995) зусилля дослідників були спрямовані на вивчення механізмів впливу шкідливих чинників навколишнього середовища на аутоімунні процеси в органах репродуктивної системи батьків та їх нащадків, на створення засобів ранньої діагностики екозалежних ендокринопатій та методів превентивної і реабілітаційної терапії як серед сьогodнішніх, так і прийдешніх поколінь.

Широко відома в Україні і далеко за її межами Школа біохімії гормонів і медіаторів, заснована чл.-кор. АН УРСР, докт. мед. наук, проф. Утевським А.М. Роботи, присвячені вивченню метаболізму адреналіну і адреналіноподібних речовин, а згодом й інших біогенних амінів, заклали фундамент для подальших досліджень шляхів перетворення гормону в медіатор і в каталізатор процесів внутрішньоклітинного метаболізму, вивчення ролі обміну гормонів в механізмі його дії, розширенню уявлень щодо біохімічних факторів, які лежать в основі нервово-трофічних процесів. Розроблені біохіміками інституту методи дослідження і теоретичні концепції щодо функціонального значення направленості процесів метаболізму гормонів були використані в багатьох клініках при вивченні ендокринопатій та неендокринних захворювань.

Логічним продовженням цього напрямку досліджень стали роботи з вивчення біосинтезу і метаболізму індоламінів при різних порушеннях функціонування ендокринної системи, а також ролі епіфізу мозку в регуляції ендокринних функцій (докт. мед. наук Ром-Бугославська О.С., канд. біол. наук Бондаренко Л.О.).

Науковцями вивчені питання функціонування епіфізарно-тиреоїдної системи, включаючи прямі і зворотні зв'язки в цій системі, яка вперше була охарактеризована як самостійна структурно-функціональна одиниця. Визначено роль біохімічного перетворення індолилалкіламінів в пінеальній залозі в динаміці формування адаптаційного синдрому при різних видах стресорного впливу (температурного, емоційного, радіаційного), значення дії факторів оточуючого середовища на формування нічного піку мелатоніну, хронофармакологічні аспекти дії цього гормону на ліпідний метаболізм, процеси перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту. Пріоритетними є дані вивчення взаємодії між епіфізарними

індолами і пептидами і наукове обґрунтування доцільності використання епіфізарних препаратів індольної (мелатонін, мексамін) та пептидної (епіталамін) природи в клінічній практиці з урахуванням хронофармакологічних аспектів їх дії. Отримані результати фундаментальних досліджень знаходять практичне застосування не тільки в ендокринології, але й в галузі клінічної онкології, геронтології, фармакології тощо.

Школа по вивченню фізіології, патофізіології та нейроендокринної регуляції щитовидної залози заснована засл. діячем науки України, лауреатом Державної премії УРСР, докт. біол. наук, проф. Альошиним Б.В. На підставі наукових розробок щодо дослідження ролі імпульсів центральної нервової системи, які йдуть по нервових волокнах до щитовидної залози, була створена теорія патогенезу зобної хвороби, а згодом - розроблена концепція, яка пояснює взаємовідношення між нервовою системою і ендокринними органами в еволюції. Ці фундаментальні розробки знайшли своє втілення в клінічній практиці. Вивченню структури щитовидної залози при різних формах порушення її функції у хворих було присвячено багато досліджень, проведених під керівництвом докт. мед. наук, проф. Бреславського О.С., згодом - канд. мед. наук Бриндака О.І.

Школа клінічної ендокринології, заснована ще у 1924 р. проф. В.М.Коганом-Ясним, розвивається в декількох напрямках. Основними з них є вивчення патогенезу та розробка ефективних схем лікування цукрового діабету, захворювань щитовидної, статевих залоз та ін., прогнозування та створення нових методів профілактики найбільш розповсюджених ендокринопатій та поліендокринного синдрому. В межах цих напрямків широко використовуються досягнення в інших галузях медицини, а саме - іридодіагностики, гомеопатії, медичної генетики, кріобіології та кріомедицини, лазеротерапії тощо. Поєднання досягнень сучасної ендокринології з її традиційними методами фармакотерапії та нетрадиційних методів лікування дозволяє підвищити якість лікування, зокрема, і за рахунок зменшення гормонотерапії.

Наявність міцної наукової бази дозволило створити в інституті єдине в Україні відділення патології щитовидної залози (акад. АНТК України Натаров В.В., канд. мед. наук Кравчун Н.О., канд. мед. наук Гринченко Т.С.), в якому вивчені механізми розвитку і особливості перебігу дифузного токсичного зобу (ДТЗ). Одержані докази на користь єдиного аутоімунного генезу різних форм тиреопатій. Розроблені клінічні маркери аутоімунних форм ДТЗ. Виявлена присутність асоціативного зв'язку ДТЗ з антигенами гістосумісності. Виділені критерії, що дозволяють прогнозувати стійкість ремісії чи виникнення рецидиву захворювання. Сформульована гіпотеза щодо ролі неспецифічних гормональних дій та підвищення чутливості до них щитовидної залози як до одного з центральних механізмів патогенезу ДТЗ.

Тісне співробітництво з науковцями біохімічної лабораторії дало можливість вивчити роль амінергічної регуляторної системи та інших факторів регуляції (простагландинів, гормонів кори надниркових залоз, епіфізарних гормонів, кальцитоніну тощо) у механізмах забезпечення функціонування тиреотоксичної щитовидної залози. Виявлено існування різних її форм (ТТГ-чутлива, ТТГ-рефрактерна). Встановлені особливості регуляторного впливу вказаних факторів на щитовидну залозу хворих на ДТЗ. Розроблені методи тестування тиреоїдстимулюючих та тиреоїдінгібуючих засобів на фрагментах тиреотоксичної щитовидної залози

людини з метою розробки адекватних підходів до лікування хворих на тиреопатії. Зараз інтенсивно вивчається вплив низки шкідливих чинників зовнішнього середовища на виникнення і розвиток тиреопатій.

У відділенні ендокринної патології підшлункової залози (докт. мед. наук, проф. Тихонова О.П., канд. мед. наук Левченко Т.П.) протягом багатьох років вивчаються проблеми патогенезу, особливості еволюції цукрового діабету I та II типу, роль спадкових факторів, аутоімунітету та чинників внутрішнього та навколишнього середовища в діабетогенезі, створюються сучасні технології прогнозування, профілактики і лікування різних форм діабету та його ускладнень.

Одержані пріоритетні дані щодо визначення патогенетичних механізмів гетерогенності ЦД, виявлено значення гормональної дизрегуляції у формуванні окремих форм ЦД. Вперше були ідентифіковані торпідні форми ЦД I типу, відзначена багатофакторність феномену лабільності захворювання, обґрунтована необхідність розмежування поняття дійсної та несправжньої лабільності. Сформульовано концепцію вторинної сульфаніламідорезистентності та інсулінозалежності. Показано, що їх формування характерне для осіб, які мають у генотипі гени схильності як до ЦД II, так і I типу; це в значній мірі обумовлює клінічні особливості патогенетичних форм ЦД II типу. Розроблена нова технологія лікування хворих на ЦД II типу похідними сульфанілсечовини, впровадження якої у 20 областях України сприяло значному підвищенню ефективності сульфаніламідотерапії, зменшенню побічних реакцій та ускладнень.

Розроблені адекватні моделі успадкування I та II типу ЦД, показана значна роль генетичних, популяційних факторів та чинників навколишнього середовища в детермінації обох типів захворювання та його клінічного поліморфізму. Створені комплекси генетичних маркерів схильності до ЦД I та II типу, доступні для установ практичної охорони здоров'я при широкомасштабному скринінгу населення. Одержані дані дозволяють прогнозувати динаміку поширеності ЦД в Україні, вірогідніше виділяти серед усього загалу населення групи ризику виникнення ЦД з метою подальшого проведення їм цілеспрямованої, диференційованої превентивної терапії, а також планувати обсяг потрібних лікарських засобів. Визначено вплив несприятливих екологічних чинників, зокрема нітратів, та екстрапанкреатичної аутоімунної патології на реалізацію спадкової схильності до ЦД та тиреопатій. Розроблено пакет програм епідеміологічного реєстру хворих на ЦД та членів їх родини з урахуванням типу захворювання, його ускладнень, родинної обтяженості та віку хворого на період маніфестації діабету.

Встановлена висока частота виникнення ендокринопатій та порушень нервової системи у дітей, народжених від жінок з гестагенним цукровим діабетом (ГЦД). Визначені основні фактори, які підвищують ризик формування ГЦД. Показано, що в перші 5 років після пологів ГЦД трансформується, головним чином, в маніфестні форми ЦД I типу, які відрізняються від таких у загальній популяції раннім розвитком специфічних діабетичних мікроангіопатій. Обґрунтована можливість превентивної терапії гестагенно детермінованих ендокринопатій. Здійснюється апробація розроблених схем корекції ендокринних порушень у дітей матерів з ГЦД.

Широко відома у всіх куточках СНГ Школа ендокринної хірургії заснована на початку 60-х років (докт. мед. наук Цариковська Н.Г., канд.

мед. наук Караченцев Ю.І.).

Основним напрямком роботи відділення є хірургічне лікування патології щитовидної залози, парашитовидних залоз, вірильного синдрому різного генезу, захворювань надниркових залоз.

На підставі поглибленого вивчення особливостей клініки, гормонального та імунного статусу розроблені методичні підходи щодо хірургічного лікування ускладнених, вісцеропатичних форм тиреотоксикозу, тиреотоксикозу у дітей та підлітків, осіб похилого віку. Серія робіт була присвячена лікуванню та профілактиці післяопераційних рецидивів дифузного токсичного зобу, хасітоксикозу. Виявлені особливості клініки, діагностики та перебігу різних форм гіперпаратиреозу, розроблено новий футлярно-фасціальний підхід у виконанні операції на прищитовидних залозах.

У клініці разом з Інститутом кріобіології та кріомедицини АМН України створено єдиний в Україні банк кріоконсервованих ендокринних тканин.

Розроблено та впроваджено у практику лікування післяопераційного гіпотиреозу та гіпаратиреозу шляхом алло- і аутотрансплантації кріоконсервованих залоз.

Особлива увага приділяється дослідженню особливостей перебігу та розробці методів лікування найпоширенішої в Україні тиреопатії - аутоімунного тиреоїдиту. Ще у 1971 р. Ф.С.Ткачем була захищена одна з перших в країні докторських дисертацій, присвячена цьому питанню. Подальшими дослідженнями доведений імунологічний поліморфізм захворювання, виявлені його морфологічні особливості.

Розроблені показання щодо консервативного хірургічного лікування аутоімунного тиреоїдиту. Впровадження в клінічну практику розробленого у відділенні методу інтраорганного мультифокального дозованого кровопливу дозволило значно поліпшити результати хірургічного лікування у хворих на аутоімунний тиреоїдит. Розробляються і активно впроваджуються в клінічну практику методи лазеротерапії різних ендокринопатій.

Виділені клініко-патогенетичні форми, уточнені диференційно-діагностичні ознаки вірильного синдрому Штейна-Левенталя, вивчені гормональні особливості окремих форм цього захворювання та відновлення репродуктивної функції у хворих жінок після операції.

Хірургічна клініка інституту - не тільки науковий, а й сучасний лікувально-профілактичний центр. На базі 60-ліжкового відділення проходить щорічно лікування майже дві тисячі хворих з усієї Лівобережної України, виконується біля 1000 операційних втручань. Розроблені методи (а деякі з них мають світовий пріоритет) впроваджуються в практичну роботу багатьох лікувальних закладів України та інших країн СНД.

Тільки за останні 20 років науковцями інституту розроблено близько 100 нових технологій діагностики і лікування цукрового діабету, захворювань щитовидної та статевих залоз.

Інститут має великий досвід проведення клінічних випробувань лікарських засобів. Тільки за останні 30 років, виконуючи Постанови Фармакологічного Комітету СРСР, а згодом - Фармкомітету МОЗ України, інститут дав висновки щодо ефективності терапевтичної дії вітчизняних і імпортованих препаратів: інсуліни (1966, 1975, 1981-1982, 1983, 1991-1992, 1993-1994), стромбо (1968-1969), глібенкламід (1974-1976),

госинол (1974-1975), рилізінг-фактор тиреотропного гормону (1976), мікрійод та мікрійод із фенобарбіталом (1977), арніт (1977-1978), адроксон (1977, 1978, 1984), фенформін (1980, 1982-1983), дийодтирозин (1980, 1982-1983), ніфтолід (1980-1981, 1982-1983, 1987), перхлорат калію (1980), адіуректинова мазь (1981), глібутид (1984), вікасол (1984), мінідіаб (1984-1985), діамікрон (1985), антидіабетичний збір арфазетин (1985), гліформін (1984-1986), глісульфазид (1987-1988), бензогексоній (1980-1981), тестобромлецид (1981-1982, 1984), антидіуретин (1982-1983), індометацин (1984-1987), L-тироксин (1987-1988), тіамазол (1990-1991), L-тироксин-100 (1990-1991), гламазол (1990-1991), гліфазин (1993-1995, 1998) та ін.

Зараз, виконуючи національну програму "Цукровий діабет" щодо забезпечення хворих вітчизняними високоякісними інсулінами, та відповідно до рішення Фармкомітету МОЗ України проводяться клінічні дослідження трьох препаратів інсуліну, а саме - МК-суінсуліну СП, МК-суінсуліну-лонг та МК-суінсуліну-ультралонг.

Фахівці інституту надають висококваліфіковану лікарсько-консультативну та організаційно-методичну допомогу органам і закладам охорони здоров'я. Згідно до наказу МОЗ України, інститут курує 9 областей Лівобережної України і м. Севастополь.

Однією із форм підвищення кваліфікації лікарів-ендокринологів інститут вважає проведення декадників (учбових зборів), які проводились щорічно, починаючи з 1953 р. У їх проведенні брали участь ендокринологи всіх республік, країв і областей колишнього СРСР, відомі вчені не тільки України, а й Росії, Німеччини, Болгарії, Угорщини тощо.

Інститут є усталеним науковим колективом, структура якого дозволяє відтворювати всі ланки досліджень - від теоретичного обґрунтування до хімічного синтезу нових сполук, вивчення їх структури і властивостей, біологічної активності, розробки нормативно-технічної документації, доклінічних випробувань, санітарно-гігієнічного регламентування речовин, клінічних випробувань створених лікарських форм препаратів та патогенетично обґрунтованих методів лікування ендокринопатій.

Свій 80-річний ювілей колектив інституту зустрічає з творчим натхненням і великими творчими планами на майбутнє.

## Література

1. Из жизни медицинских и врачебно-профессиональных организаций // Врач. дело. 1919, № 26.
2. Российский Д.М. Очерк истории развития эндокринологии в России. М., 1926. 16 с.
3. Приходькова Е.К. Очерк органопрепаратов института. Харьков, 1928. 71 с.
4. Пятнадцать лет Государственного Всеукраинского института эндокринологии и органотерапии / Под ред. А.А.Богомольца. Харьков, 1934. 95 с.
5. Проспект орнано-, гормоно- и профилактических препаратов (показания, протнвопоказания, дозиметрия). Харьков, 1938. 14 с.
6. Финкельштейн Е.А. Василий Яковлевич Данилевский. М.: Изд-во АН СССР, 1955. 291 с.
7. Динерштейн З.М. Работа и достижения Украинского института экспериментальной эндокринологии // Ученые записки УИЭЭ. 1949, XIV, 7-15.
8. Хараг И.М. Производство эндокринных препаратов // Тр. Украинского института экспериментальной эндокринологии. 1959, XVII, 221-227.
9. Максимов С.В. Итоги научной деятельности Украинского института экспериментальной эндокринологии // Проблемы и достижения в физиологии и патологии эндокринных функций. Тр. УИЭЭ. 1959, XVII, 5-18.

10. Лечебные препараты Украинского института экспериментальной эндокринологии / Под ред. проф. М.А.Копеловича. Харьков, 1960. 49 с.
11. Вартапетов Б.А. Академик В.Я.Данилевский // Врач. дело. 1964, № 9, 109-111.
12. Приходькова Е.К. Академик В.Я.Данилевский - организатор Института эндокринологии в Харькове // Эндокринопатии и лечение их гормонами. К.: Здоров'я, 1968, 84-91.
13. Хараг И.М. Производство синтетических эндокринных препаратов в УССР // Эндокринопатии и лечение их гормонами. К.: Здоров'я, 1968, 191-200.
14. Максимов С.В. Пути научной деятельности Харьковского института эндокринологии и химии гормонов // Эндокринопатии и лечение их гормонами. К.: Здоров'я, 1968, 54-75.
15. Копелович М.А., Лобановская Л.И., Тихонова Е.П. Развитие клинической эндокринологии в УССР за 50 лет // Эндокринопатии и лечение их гормонами. К.: Здоров'я, 1968, 3-19.
16. Никитин В.Н., Вартапетов Б.А. Из истории физиологической науки (Развитие физиологии в Харькове за 50 лет) // Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова. 1968, LIV, №10, 1244-1247.
17. Симон И.Б., Киприянов Г.И., Сысоева Т.Ф. Итоги работы химических отделов Харьковского института эндокринологии и химии гормонов в области получения некоторых гормональных веществ, их аналогов и других лекарственных средств // Эндокринопатии и лечение их гормонами. К.: Здоров'я, 1968, 185-191.
18. Хлапонина Л.Н. Основные итоги работы по созданию антидиабетических средств // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. Харьков, 1979, 207-210.
19. Кулеш К.Ф. Итоги и перспективы разработки высокоактивных гормоноподобнодействующих лекарственных препаратов // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. Харьков, 1979, 204-207.
20. Воловельский Л.Н. Развитие синтеза стероидных биологически активных соединений в Харьковском НИИ эндокринологии и химии гормонов // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. Харьков, 1979, 199-204.
21. Черкасов И.А., Маримьян Л.С. Роль Харьковского НИИ эндокринологии и химии гормонов в становлении и развитии эндокринологической службы на Украине // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. Харьков, 1979, 231-238.
22. Ром-Бугославская Е.С. Институт, работавший для фронта (Бийск: история, люди) // Бийский рабочий, 1985, 8 мая.
23. Ноздрачев А.Д., Самойлова Л.А., Савченко Б.Н. Ведущие физиологи начала XX века // Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова. 1996, 82, № 4, 141-152.
24. Поленов А.Л. Основные вехи в истории нейроэндокринологии (К 50-летию отечественной нейроэндокринологии) // Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова. 1996, 82, № 4, 1-8.
25. Лекарственные препараты Харьковского НИИ эндокринологии и химии гормонов (ХНИИЭиХГ - 60 лет) / Под ред. проф. Е.П.Тихоновой. Харьков, 1979. 25 с.
26. Натаров В.В., Полторак В.В., Липсон В.В. Достижения и перспективы разработок Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний в области антидиабетических препаратов // Экспрес-об'ява. 1997, № 3(3), с. 3.
27. Натаров В.В., Тихонова Е.П. Очерк об исследованиях по проблеме сахарного диабета, проводимых в Украинском НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний (Из истории развития отечественной эндокринологии) // Эндокринологія. 1997, 2, № 1, 111-115.
28. Выдающиеся педагоги высшей школы г.Харькова (Биографический словарь) / Под ред. В.И.Астаховой. Харьков, 1998. 736 с.

## АУТОАНТИТІЛА ДО ДЕКАРБОКСИЛАЗИ ГЛУТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ІНЦД ЯК МАРКЕР ЛАТЕНТНОГО АУТОІМУННОГО ДІАБЕТУ

*Л.В.Анастасій, В.О.Малижєв*

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ, Україна*

Знаходження в сироватці крові хворих на цукровий діабет I типу антитіл до різних антигенів  $\beta$ -клітин, особливо в молодому віці, не є надзвичайним і само по собі є свідченням аутоімунного ураження інсулінсекретуючих елементів острівців Лангерганса. В останній час з'явилася низка робіт, які показали, що одні з цих антитіл, а саме до декарбоксилази глютамінової кислоти (анти-GAD антитіла) можуть циркулювати в крові і у деяких пацієнтів, що хворіють на цукровий діабет II типу. Значення цього факту остаточно не встановлено, хоча і передбачається, що вони маніфестують собою формування аутоімунного процесу в підшлунковій залозі.

В даній роботі представлені результати визначення кількості анти-GAD антитіл у хворих на цукровий діабет II типу у порівнянні з хворими на цукровий діабет I типу. Оскільки відомо, що даний вид антитіл може довго виявлятися у останніх, досліджену групу складала хворі, термін захворювання яких становив у середньому 12,7 років, тобто в умовах повної відсутності  $\beta$ -клітин. Вміст антитіл визначали імуноферментним методом за допомогою спеціальних наборів.

У всіх досліджених хворих виявлялися типові для цукрового діабету I та II типів ускладнення – мікро- та макроангіопатії, нейропатії, ретинопатії тощо. У хворих на цукровий діабет I типу анти-GAD антитіла визначались у 72,7% випадків, а їх середній вміст становив 283,6 нг/мл. На відміну від цього, дані антитіла були визначені у 10,3% хворих на цукровий діабет II типу. Середнє значення вмісту їх у сироватці досягало 561,4 нг/мл, що було суттєво вищим, ніж у хворих на ІЗЦД ( $P < 0,05$ ). При цьому за 35-ти клінічними та лабораторними показниками хворі обох груп не мали вірогідних розрізень. Всебічний аналіз хворих на цукровий діабет II типу з наявністю анти-GAD антитіл проте виявив, що всі вони були не чутливими до пероральних цукрознижуючих препаратів. Частина з них вже була переведена на інсулінотерапію, а іншим інсулін був призначений під час дослідження, що дало можливість більш ефективно досягти метаболічної корекції.

Виходячи з наведеного можна прийти до висновку, що пізні прояви цукрового діабету в ряді випадків потребують визначення циркулюючих анти-GAD антитіл, що буде сприяти більш точному встановленню діагнозу, а саме латентного аутоімунного цукрового діабету. Останнє має вирішальне значення для призначення адекватної терапії.

# СТВОРЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ

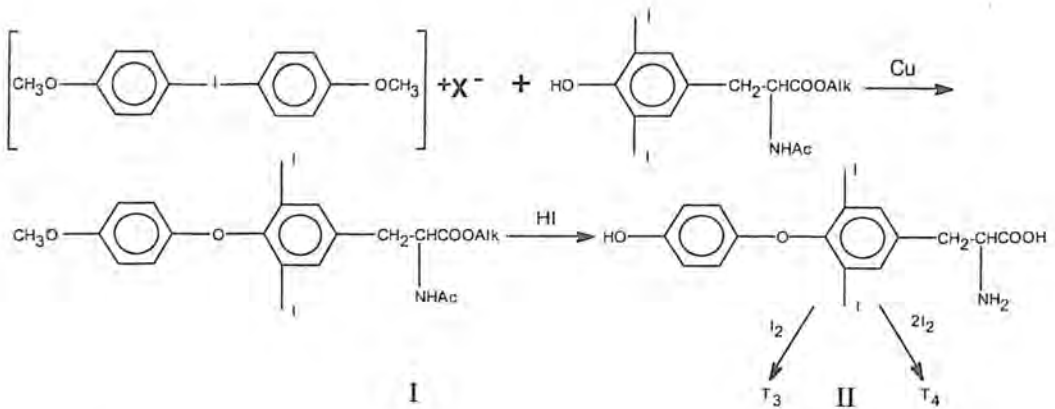
Я.Г. Бальон, В. В. Корпачов, О.В. Сімуров, М.В. Рабітчина

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

Аварія на ЧАЕС зумовила значний ріст гіпотиреоїдних патологій щитовидної залози. Для коригування функції органу існує нагальна потреба у створенні в Україні виробництва синтетичних тиреоїдних гормонів, а саме L – тироксину ( $T_4$ ) та L – трийодтироніну ( $T_3$ ), які закупаються за кордоном.

За своєю будовою  $T_3$  і  $T_4$  є три- і тетраїодпохідними амінокислоти тироніну, яка не зустрічається в природі, а у підсумку – похідними поширеної в тваринному і рослинному світі амінокислоти тирозину.

Нами показано, що похідні тироніну можна отримати реакцією діариліодонієвих солей з алкіловими естерами 3,5-дйод-N-тирозину в присутності алколюлятів, порошку міді або її солей.



$X = Br, SO_4, CH_3COO, CF_3COO$ ;

$Ac = COCH_3, COCF_3, COC_6H_5$ ;  $Alk = CH_3, C_2H_5, C_3H_7$ .

Максимальний вихід естеру (I) досягається при  $X = Br$ ,  $Ac = CH_3CO$ ,  $Alk = C_2H_5$  в присутності каталітичних кількостей порошку міді і співвідношенні заміщеного тирозину та 4,4'-диметоксидифенілйодоній броміду 1:1,75.

Нагріванням естеру (I) з йодоводневою кислотою знімають захисні групи і отримують L-3,5-дйодтиронін (II). При йодуванні останнього екімолекулярною кількістю йоду в присутності йодистого калію і етиламіну одержують  $T_3$ , а двома молями йоду в тих же умовах –  $T_4$ . Чистоту тиреоїдних гормонів контролюють методом тонкошарової хроматографії в системі етилацетат-ізопропіловий спирт – 25% розчин аміаку (11:7:4).

За вищеприведеною схемою на ВАТ "Фармак" організовано випуск субстанції і таблеток  $T_4$ , планується випуск лікарської форми  $T_3$ .

## ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА

*О.М. Белецкая, Л.Г. Полозова*

*Харьковский институт усовершенствования врачей, Харьков, Украина*

Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости осложнений инфаркта миокарда при сахарном диабете II типа и определение их прогностической значимости в зависимости от возраста и пола.

Проведен ретроспективный анализ 873 случаев заболевания инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета II типа по архивным материалам (истории болезней и протоколы вскрытий) Харьковской городской клинической больницы неотложной медицинской помощи за 1992 - 1998 гг. Для уточнения прогностической значимости осложнений инфаркта было введено понятие фатальности осложнения (т.е. % смертельных случаев, имеющих место при данном осложнении).

Установлено, что высокая частота осложнений инфаркта миокарда при сахарном диабете II типа (острой левожелудочковой недостаточности с отёком лёгких, кардиогенного шока, нарушений ритма и проводимости, тромбоэмболий, разрыва сердца) обуславливает тяжесть его течения.

Нарушения ритма и проводимости имеют место у 100% больных, преобладает различное их сочетание. Тем не менее, фатальными нарушениями ритма и проводимости являются фибрилляция желудочков (асистолия) и атриовентрикулярная блокада III ст. Их частота с возрастом имеет тенденцию к росту и до 70 лет превалирует у мужчин. Фатальность этих осложнений после 59 лет доминирует у женщин.

Острая левожелудочковая недостаточность с отёком лёгких чаще встречается у женщин, её частота с возрастом нарастает, достигая максимального значения после 69 лет. Фатальность также находится в прямой зависимости от возраста и выше у женщин, наибольшее её значение имеет место у женщин старше 69 лет.

Кардиогенный шок и разрыв сердца независимо от пола и возраста характеризуются 100 % фатальностью. До 60 лет кардиогенный шок у женщин не встречается. В следующем десятилетии (60-69 лет) частота данного осложнения увеличивается, преобладая у женщин. После 69 лет этот показатель независимо от пола остаётся на прежнем уровне, хотя количество случаев в группе женщин возрастает в 2 раза. Разрыв сердца встречается только у больных старше 59 лет и является непосредственной причиной смерти у женщин практически в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Тромбоэмболии наиболее часто возникают в системе лёгочной артерии (в 91%) и в 8% - в мезентериальных артериях. Приводят к 100% летальности независимо от пола после 69 лет. Так же, как и при других видах осложнений, в группе с летальным исходом их частота увеличивается в зависимости от возраста и выше у женщин.

Таким образом, частота осложнений инфаркта миокарда при сахарном диабете II типа находится в прямой зависимости от возраста и выше у женщин (исключением являются нарушения ритма и проводимости, частота которых до 70 лет выше у мужчин). Фатальность указанных осложнений характеризуется высокими значениями, с возрастом имеет тенденцию к росту и превалирует у женщин (однако кардиогенный шок и разрыв сердца приводят к 100% фатальности, независимо от возраста и пола).

## ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНСУКЦИНАЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

*Л. Е. Бобырева, И. Л. Дворник, Л.А. Сухачева*

*Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина*

Выявленное участие процессов аутоокисления в развитии диабетических ангиопатий открывает новые перспективы поиска гипогликезимирующих препаратов среди соединений с антиоксидантными свойствами.

Нами обследовано 36 человек (19 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 50 до 65 лет. У всех больных диагностирован сахарный диабет II типа с сосудистыми осложнениями (преимущественно макроангиопатии). Исследовались биохимические показатели, отражающие состояние углеводного и липидного обменов, уровень свободнорадикального окисления липидов, состояние периферической гемодинамики электрофизиологическими методами. У обследованного контингента больных выявлено развитие гипергликемии, гиперлипидемии. Эти изменения наблюдались на фоне достоверного усиления процессов свободнорадикального окисления липидов и снижения активности системы антиоксидантной защиты. Больные получали традиционные гипогликемизирующие препараты (манинил, предиап, сиофор), часть из них (18 человек) дополнительно получала новое антидиабетическое средство фенсукцинал, в дозе от 0,3 г до 0,9 г в сутки на протяжении курса лечения (в среднем 21 день).

Введение фенсукцинала снизило уровень гликемии в более короткие сроки и при использовании меньших доз гипогликемических препаратов. Наблюдалась тенденция к снижению уровня липидов (общий холестерин и атерогенные фракции липопротеидов). Достоверно снизилась интенсивность свободнорадикальных реакций. Следует отметить, что нормализация биохимических показателей коррелировала с клиническими проявлениями заболевания. У больных отмечалась стабилизация артериального давления, уменьшение приступов стенокардии, улучшение периферической гемодинамики (по данным реовазографии, капилляроскопии), исчезла горечь во рту и тяжесть в правом подреберье. Наблюдаемые протекторные свойства фенсукцинала связаны не только с нормализацией метаболических нарушений при сахарном диабете, но и с его прямыми ангиопротекторными свойствами.

Полученные предварительные результаты указывают на перспективность применения фенсукцинала в комплексной терапии диабетических ангиопатий у больных сахарным диабетом II типа.

## ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*П.М.Боднар, А.О.Пешко, Г.П.Михальчишин, Л.О.Кононенко*

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна*

Інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД) є гетерогенним захворюванням, в основі патогенезу якого лежить метаболічний синдром. Метою дослідження було вивчення особливостей фармакотерапії цього типу діабету, ефективності препаратів цукрознижуючої дії, а також гіполіпідемічних та антигіпертензивних засобів.

Для виконання цієї мети ми використали методи визначення глікемії, глікозилизованого гемоглобіну, фруктозаміну, ЛПВЩ, холестерину, скорочувальної здатності міокарду.

Основою терапії ІНЦД є раціональна дієтотерапія з достатнім включенням природних харчових волокон. Наше дослідження показало, що включення їх у комплекс терапії знизило рівень постпрандіальної глікемії з  $12,7 \pm 0,92$  ммоль/л до  $8,71 \pm 6,6$  ммоль/л, фруктозаміна – з  $380,0 \pm 20,0$  мкмоль/л до  $260,0 \pm 0,10$  мкмоль/л.

Застосування в терапії інгібітора  $\alpha$ -глюкозидази (акарбози) приводило до зниження маси тіла, компенсації вуглеводного та ліпідного обміну. Рівень постпрандіальної глікемії знизився з  $12,2 \pm 0,7$  ммоль/л до  $8,3 \pm 0,5$  ммоль/л, глікозилизованого гемоглобіну – з  $9,3 \pm 0,4\%$  до  $7,0 \pm 0,3\%$  і холестерину плазми - з  $6,58 \pm 0,43$  ммоль/л до  $5,34 \pm 0,21$  ммоль/л.

Серед цукрознижуючих засобів в терапії ІНЦД варто використовувати сульфаміламіди в комбінації з біуганідами. Наш досвід показав, що комбінована терапія манінілом та сіофором (метформіном) знижує рівень глікемії з  $11,25 \pm 0,25$  ммоль/л до  $7,26 \pm 0,25$  ммоль/л, а рівень холестерину - з  $6,15 \pm 0,38$  ммоль/л до  $4,6 \pm 0,22$  ммоль/л.

Значний ефект ми отримали також при включенні до лікування ІНЦД препарату ербісол та лазеротерапії.

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СІМ'ЯНИКІВ У ЧОЛОВІКІВ З ПУБЕРТАТОПАТІЯМИ У ВІДДАЛЕНІ СТРОКИ ПІСЛЯ ОРХІПЕКСІЇ ТА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

*В. О. Бондаренко*

*Український НДІ фармакоterapiї ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Проведено дослідження андрологічного статусу, показників спермограм, а також рівнів статевих гормонів в сироватці крові імуноферментним методом у 29 чоловіків у віці 20-36 років, які отримували в період пубертату різні варіанти терапії з приводу недостатнього статевого розвитку, обумовленого оперативним лікуванням крипторхізму.

Хворі були розподілені на три групи. Перша група (12 чоловіків) отримувала гормоноредуційовану терапію (ГРТ), направлену на посилення продукції та реалізації дії ендогенних гонадотропінів (АТФ, вітамін В<sub>6</sub>, метиландростендіол, глютамінову кислоту, теофілін), друга (9 чоловіків) - отримувала хоріонічний гонадотропін (ХГ) та третя (8 чоловіків) - замісну андрогенотерапію. Контрольну групу склали 12 практично здорових чоловіків, які мали дітей у шлюбі.

Вивчення спермограм у осіб, які отримували ГРТ, показало, що кількість сперматозоонів в 1 мл еякуляту у них коливалась від 10 до 61 млн. ( $31,4 \pm 4,7$ , в середньому), що було вірогідно менше, ніж у контролі ( $78,2 \pm 8,7$ ,  $P < 0,001$ ). Відсоток рухомих їх форм у середньому складав  $50,8 \pm 3,7\%$ , що також було суттєво зниженим відносно практично здорових осіб ( $70,0 \pm 1,8\%$ ,  $P < 0,001$ ). Однак середні значення патологічно змінених форм сперматозоонів, які дорівнювали  $27,3 \pm 3,7\%$ , не відрізнялись від норми ( $23,4 \pm 1,1\%$ ,  $P > 0,05$ ). При цьому середні показники рівня тестостерону (Т) в сироватці крові дорівнювали  $15,3 \pm 1,3$  нмоль/л, що вірогідно не відрізняється від контролю ( $18,9 \pm 2,0$  нмоль/л,  $P > 0,05$ ). Середні значення естрадіолу (Е<sub>2</sub>) у них також були на рівні норми ( $0,15 \pm 0,05$  та  $0,19 \pm 0,015$  нмоль/л, відповідно).

Хворі, що отримували ХГ, мали значно гірші показники спермограм. У 2-х осіб була азооспермія (АЗС), а у 7 - кількість сперматозоонів в 1 мл коливалась від 1 до 40 млн. (в середньому  $13,1 \pm 5,9$ ), що вірогідно менше відносно першої групи ( $P < 0,01$ ). Середні значення рухомих їх форм ( $27,7 \pm 9,7\%$ ) також були суттєво знижені відповідно показників у осіб, що отримували ГРТ ( $P < 0,05$ ). Кількість патологічних форм сперматозоонів ( $37,6 \pm 4,8\%$ ) була вірогідно більшою, ніж у практично здорових осіб ( $P < 0,01$ ). Середні значення Т в сироватці крові у них дорівнювали  $10,3 \pm 2,1$  нмоль/л, що також суттєво менше, ніж у контролі ( $P < 0,01$ ). Відмічалась тенденція до підвищення рівня Е<sub>2</sub> ( $0,3 \pm 0,06$  нмоль/л,  $P < 0,1$ ).

Хворі, що отримували андрогенотерапію у зв'язку з вираженою гіпоплазією та аплазією сім'яників, мали інфертильні показники спермограм, які відповідали АЗС. У них були значно знижені рівні Т в сироватці крові ( $4,3 \pm 0,8$  нмоль/л) та відповідні нормі показники Е<sub>2</sub> ( $0,2 \pm 0,05$  нмоль/л).

Таким чином, ГРТ, направлену на посилення продукції та реалізації ендогенних гонадотропінів, в більшій мірі компенсує як екскреторну, так і інкреторну функцію сім'яників у осіб з пубертатопатіями, обумовленими операціями з приводу крипторхізму, ніж традиційна стимулююча гормональна терапія.

## ВЛИЯНИЕ ПРОЛАКТИНА НА КЛЕТОЧНЫЕ БЕЛКИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ГИПОФИЗ- И ГОНАДЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

*Т.В.Бондаренко*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Целью данного исследования явилось изучение влияния пролактина (ПРЛ) на тестостеронзависимый биосинтез клеточных белков предстательной железы (ПЖ) у гипофиз- и гонадэктомированных крыс. Работа проводилась на половозрелых крысах-самцах популяции Вистар, у которых удаляли гипофиз и семенники. Гипофизэктомию (ГЭ) проводили трансаурикулярным методом. Гонадэктомию (ГЭК) осуществляли через неделю после удаления гипофиза. Через 2 нед после последней операции животным вводили ПРЛ в дозе 3,5 ед/100 г массы ежедневно в течение 10 дней, тестостерона пропионат (ТП) – в течение 3-х дней в дозе 2 мг/кг массы. При комплексном введении сначала вводили ПРЛ, а затем ТП в аналогичных дозах. Контрольные прооперированные животные получали растворители в равных объемах. Биосинтез белков ПЖ цитоплазматических (ЦБ) и ядерных (глобулинов – ГБ, гистонов – Г и негистонов – НГБ) ПЖ исследовали, используя  $^{14}\text{C}$ -гидролизат белка (ЧССР). В результате двойной эктомии наблюдалась значительная регрессия ПЖ. По сравнению с интактными крысами абсолютная и относительная масса ПЖ снижалась в 4,5 и 5 раз, соответственно. Введение ТП вызывало достоверное повышение этих показателей, однако наиболее выраженный эффект отмечался при сочетанном воздействии ПРЛ и ТП: абсолютная масса ПЖ увеличивалась в 2, а относительная – в 3 раза по сравнению с контрольными крысами. Скорость биосинтеза всех изучаемых белков ПЖ достоверно снижалась в результате ГЭ и ГЭК у крыс. Но концентрация при этом не изменялась или даже повышалась (ГБ). Введение ПРЛ приводило к замедлению процессов катаболизма в белках ядерного сока: синтез снижался в 1,5 раза, а концентрация не изменялась. Подобный эффект наблюдался в Г белках при введении ТП, однако активность синтеза в данном случае оставалась прежней, а концентрация повышалась в 2 раза. При обработке ПРЛ в Г белках отмечалось достоверное увеличение синтеза ( $P < 0,05$ ) без изменения концентрации, что предполагало ускорение процессов распада данного класса белков в клетке. Ни НГБ, ни ЦБ не реагировали на раздельное введение ПРЛ и ТП. При совместном введении ПРЛ и ТП ГЭ и ГЭК животным наблюдалось увеличение активности синтеза всех классов изучаемых белков до уровня интактных крыс, а скорость включения  $^{14}\text{C}$ -гидролизата ЦБ даже превышала таковую. Однако при этом обнаружили следующие изменения концентрации: в ГБ отмечалось ее достоверное повышение, в Г и ЦБ она оставалась неизменной, а в НГБ – достоверно снижалась по сравнению с контрольными животными. Таким образом, результаты исследований показали, что гипофиз- и гонадэктомия резко снижали массу предстательной железы, что сопровождалось достоверным уменьшением активности включения  $^{14}\text{C}$ -гидролизата во все изучаемые белки. Сочетанное воздействие ПРЛ и ТП приводило активность синтеза исследуемых белков к уровню интактных крыс, следствием чего явилось более значительное увеличение массы ПЖ, чем при введении одного ТП. Поэтому представляется возможность сделать вывод о модулирующей роли ПРЛ в регуляции тестостеронзависимого синтеза клеточных белков в предстательной железе.

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН, ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СИСТЕМУ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ

*Л.О.Бондаренко, О.В.Сомова, С.Є.Овсянніков, З.В.Закіряєва,  
Ю.В.Нікітченко*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків;  
Харківський державний університет, Харків, Україна*

Метою дослідження було вивчення дозозалежного ефекту мелатоніну на деякі показники метаболізму ліпідів, їх перекисного окислення (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ).

Робота проведена взимку на статевозрілих щурах популяції Wistar масою 270 - 280 г, яким щоденно протягом 10 днів наприкінці світлової фази доби вводили мелатонін ("Sigma", США) внутрішньочеревинно в дозі 10 або 100 мкг на тварину. Декапітацію тварин проводили опівночі (в період максимальної активності гіпофізарної залози) при червоному світлі. У сироватці крові визначали вміст загальних ліпідів, холестерину, ЛПНЩ+ЛПДНЩ. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за рівнем ТБК-активних речовин у сироватці крові та гомогенатах печінки; стан системи АОЗ - за супероксиддисмутазою, глутатіонпероксидазою, глутатіонтрансферазою, глутатіонредуктазою активністю, яку вимірювали у гомогенатах печінки загальноприйнятими методами.

Показано, що мелатоніну притаманна гіпохолестеринемічна і гіполіпопротейдемічна дія. Так, якщо в контролі рівень холестерину складав  $3,17 \pm 0,18$  ммоль/л, то при введенні мелатоніну - відповідно  $2,40 \pm 0,23$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) і  $1,77 \pm 0,16$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ); концентрація атерогенних фракцій ліпопротеїдів дорівнювала у контрольних тварин  $84,70 \pm 5,40$  мг%, а у піддослідних -  $72,80 \pm 8,70$  і  $68,20 \pm 7,60$  мг% (в останньому випадку -  $0,05 < P < 0,1$ ).

Встановлено, що у щурів, які були піддані впливу мелатоніну, вміст ТБК-активних речовин, як у сироватці крові, так і в гомогенатах печінки, а також глутатіонпероксидазна та глутатіонтрансферазна активність печінки вірогідно не змінювались, проте супероксиддисмутазна активність виказувала тенденцію до збільшення, а глутатіонредуктазна - підвищувалась залежно від введеної дози гормону. Так, у контролі активність супероксиддисмутази (в умовних одиницях на 1 мг білка) складала  $673,90 \pm 15,00$ , а в експериментальних групах - відповідно  $767,70 \pm 48,30$  і  $772,70 \pm 54,20$  ( $0,05 < P < 0,1$  в обох випадках). Активність глутатіонредуктази (в нмоль НАДФН на 1 мг білка) у щурів контрольної серії була  $12,50 \pm 0,67$ , а у піддослідних тварин -  $16,30 \pm 1,60$  ( $P < 0,05$ ) і  $18,00 \pm 1,12$  ( $P < 0,01$ ), відповідно.

Таким чином, отримані дані вказують на наявність у мелатоніна поряд з протисклеротичними властивостями й антиоксидантного ефекту. Обговорюються механізми реалізації впливу гормону на систему АОЗ та доцільність використання препарату мелатонін в медичній практиці.

## УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНОГО АПАРАТУ ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ІЗОДИБУТ

*М.М. Брагарник, Т.І. Богданова*

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

В наших попередніх дослідженнях ми показали, що введення препарату ізодибут, який є ангіопротектором і перешкоджає накопиченню сорбітолу в тканинах при недостатності інсуліну, позитивно впливає на морфологію нирок у тварин з цукровим діабетом (ЦД). Разом з тим, цікавим було дослідити дію ізодибуту на тонку будову юктагломерулярного апарату (ЮГА), який являє собою ендокринне утворення нирок і бере безпосередню участь у регуляції функцій цього органу. ЦД I типу спричиняли шляхом внутрішньочеревинної ін'єкції шурам-самцям лінії Вістар стрептозотоцину у дозі 65 мг/кг маси тіла. Строки ЦД складали 1, 2, 4 та 6 міс. З інтактних тварин відповідного віку і статі було утворено контрольні групи. Шури, хворі на ЦД, отримували ізодибут у дозі 50 мг/кг маси тіла двотижневими курсами з двотижневими перервами, починаючи через 2 тиж після введення стрептозотоцину. Після забою у щурів з кіркової зони лівої нирки видаляли шматки тканини розмірами 2x2x0,5 мм, які обробляли за загальноприйнятою методикою для електронно-мікроскопічних досліджень. Ультратонкі зрізи вивчали в електронному мікроскопі JEM-100С. В результаті проведених досліджень показано, що ізодибут не нормалізував рівня глюкози в крові ( $17,9 \pm 1,3$  ммоль/л - у щурів з ЦД;  $17,7 \pm 1,8$  ммоль/л - у щурів з ЦД, які отримували ізодибут). Маса тіла і відносна вага нирки у більшості випадків були також вищими, ніж у контрольних тварин. Після одного курсу лікування (строк діабету складав 1 міс) ультраструктура ЮГА нагадувала таку у нелікованих тварин з відповідним строком захворювання, тобто мала місце гіпертрофія мієпігеліоїдних клітин (МК) з ознаками інтенсивного виведення реніну з секреторних гранул. Просвітлений цитоплазматичний матрикс містив невелике число клітинних органел та поодинокі гранули, секрет яких мав невисоку електронну щільність і зернисту будову. ЮГА щурів, які отримали 2 курси препарату (строк діабету – 2 міс), характеризувався наявністю поодиноких МК, в яких ознаки секреторних процесів були слабо виразними, проте досить чітко визначалося накопичення електроннощільних гранул, що опосередковано свідчило про гальмування виведення реніну. При тривалому перебігу діабету (4-6 міс) у щурів, які отримали 4 та 6 курсів ізодибуту, в МК відмічали накопичення гранул реніну досить великих за розмірами, круглястої форми. Секреторний матеріал варіював за щільністю, але переважали гранули з невисокою електронною щільністю і зернистою структурою. Часто можна було спостерігати розплавлення оточуючої гранули реніну мембрани та перехід секрету до цитоплазматичного матриксу. Таким чином, при введенні ізодибуту на ранніх строках ЦД спостерігали активізацію вивільнення реніну з гранул, через 2 міс захворювання визначали гальмування секреторних процесів в МК. Застосування ізодибуту при тривалому перебігу захворювання характеризувалося ознаками вивільнення реніну з гранул, що, очевидно, може мати відношення до посилення процесів ультрафільтрації в гломерулярному відділі нефрону та нормалізації будови гломерулярного фільтраційного бар'єру, які спостерігалися у наших попередніх дослідженнях.

## ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМЦОВ КРЫС - ПОТОМКОВ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

*Г.А.Брызгалова, Л.Ю.Сергиенко, О.В.Картавцева, А.Н.Черевко*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Целью данного исследования явилось изучение влияния социального стресса в первый триместр беременности на половое поведение и фертильность самцов крыс - потомков первого поколения. В эксперименте использовались крысы линии Вистар половозрелого возраста. Со 2-го по 9-й день беременности самок подвергали социальному стрессу, который моделировали путем ежедневной смены крысиного сообщества. Контрольную группу составляли интактные самки. У самцов - потомков стрессированных матерей в 3-месячном возрасте изучали половое поведение и фертильность. В течение 15-минутного теста регистрировали количество и латентный период садок, интромиссий, эякуляций и постэякуляторный рефрактерный период. Для изучения фертильности подопытных самцов спаривали с интактными самками. На 20-й день беременности самок забивали и подсчитывали количество желтых тел, мест имплантации, резорбций и плодов.

Изучение полового поведения самцов показало, что материнский стресс не оказал существенного влияния на такие характеристики сексуальной активности, как количество садок и интромиссий. В то же время, у подопытных самцов было найдено увеличение латентности эякуляций ( $520,0 \pm 27,7$  против  $314,9 \pm 19,7$  с в контроле,  $P < 0,001$ ), что свидетельствует о нарушении работы периферического механизма регуляции полового поведения, и удлинение постэякуляторного рефрактерного периода ( $389,2 \pm 15,4$  против  $304,2 \pm 28,3$  с в контроле,  $P < 0,01$ ) - показателя, который свидетельствует о снижении скорости восстановительных процессов в областях мозга, ответственных за половое поведение, после эякуляции. Нарушение обоих механизмов привело к уменьшению частоты эякуляции с  $2,0 \pm 0,2$  у контрольных крыс до  $1,3 \pm 0,18$  у подопытных самцов. У этих животных также наблюдали снижение концентрации и подвижности сперматозоидов. При спаривании подопытных самцов с интактными самками индекс покрытия (доля осемененных самок в группе) уменьшался на 22 %, а процент беременных крыс от общего количества осемененных самок (индекс беременности) составлял 61% и 91% в подопытной и контрольной группах соответственно. Анализ эмбриональных потерь показал увеличение постимплантационной гибели эмбрионов при неизменной доимплантационной гибели зигот. Общее количество резорбций в подопытной и контрольной группах составляло 8,3% и 2,6 %, соответственно, а процент самок подопытной группы, у которых регистрировали наличие резорбций, был значительно выше, чем в контрольной группе (61% и 30%, соответственно). Вследствие этого количество плодов на беременную самку в подопытной группе было явно снижено по сравнению с контрольной группой. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что социальный стресс в ранние сроки беременности ослабляет сексуальную активность и ухудшает качество спермы у самцов крыс - потомков первого поколения, что, в свою очередь, приводит к снижению фертильности у этих животных.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТИМУСА И КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ СТАРЕНИИ

*Г.М.Бутенко, Л.В.Магдич, И.Ф.Лабунец, О.П.Терешина, И.Н.Пишель*

*Институт геронтологии АМН Украины, Киев, Украина*

Целью настоящей работы явилось изучение возрастных изменений взаимосвязей между иммунной и эндокринной системами на уровне тимус - кора надпочечников.

Исследования проведены на взрослых (3 - 4 мес) и старых (18 -20 мес) мышьяк-самцах линии СВА - тимэктомированных и ложноперирированных. Тимэктомию проводили по методу Metcalf D. Эндокринную функцию вилочковой железы оценивали по титру тимического сывороточного фактора (ТСФ) [Bach et al.]. Результаты выражали в виде  $\log^2$  титра. Кортикостерон определяли радиоиммунологическим методом S.J.Henning.

У старых самцов мышей линии СВА масса тимуса почти в 6 раз меньше, чем у взрослых животных ( $5,29 \pm 0,92$  мг и  $33,0 \pm 2,3$  мг, соответственно). При старении уровень ТСФ снижается вдвое (взрослые -  $5,25 \pm 0,22$ , старые -  $2,50 \pm 0,25$ ). Иная направленность возрастных изменений установлена в массе надпочечника - у старых животных этот показатель достоверно выше, чем у взрослых:  $2,38 \pm 0,22$  мг и  $1,75 \pm 0,09$  мг, соответственно. В то же время концентрация кортикостерона в периферической крови у старых самцов несколько снижена по сравнению со взрослыми:  $22,22 \pm 1,94$  нмоль/л и  $30,30 \pm 3,02$  нмоль/л, соответственно.

Тимэктомия привела к резкому падению уровня ТСФ у взрослых животных, незначительные концентрации определяемого в крови гормона, очевидно, имеют экстратимическое происхождение. У старых мышей после тимэктомии ТСФ не определяется.

Удаление тимуса не вызывало изменений массы надпочечника и концентрации кортикостерона у взрослых животных. Нам не удалось найти литературы о влиянии тимэктомии на нейроэндокринные функции у старых животных. Большинство исследователей считают, что поскольку тимус у старых животных находится в состоянии атрофии, тимэктомию производить нецелесообразно. Однако, как показали наши исследования, у старых животных удаление тимуса привело к существенному снижению массы надпочечника и резкому падению уровня кортикостерона в крови (ложноперирированные -  $22,22 \pm 1,94$  нмоль/л, тимэктомированные -  $5,71 \pm 1,38$  нмоль/л). Объяснить полученные результаты довольно сложно. Достаточно выраженное снижение уровня ТСФ в крови старых животных, по сравнению со взрослыми, тем не менее обеспечивает довольно высокий уровень стероидогенеза в надпочечниках, полное же удаление вилочковой железы у старых мышей приводит к резкому угнетению секреции глюкокортикоидов. Можно полагать, что у старых животных, в отличие от молодых, биологически активные вещества тимуса (не только ТСФ) оказывают значительное влияние на функциональное состояние надпочечников.

## АНТИТИРЕОИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЙОДГИДРОКСИЗАМЕЩЕННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОМОЧЕВИНЫ НА ИХ ОСНОВЕ

*В.Н.Вакула, А.В.Хват, А.И.Збруев, И.Н.Свидло, И.В.Комарова, Т.С.Божко,  
М.А.Воробейчик*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

С целью выявления соединений с высокой анти тиреоидной активностью, менее токсичных, чем применяемые в настоящее время препараты, был проведен структурно-функциональный анализ ряда веществ, содержащих традиционный фармакофор - тиомочевинный фрагмент: дигидротиазолопиримидинтионов (I группа) и дигидропиримидин-2-тионов (II группа). Скрининговые исследования проведены на половозрелых самцах крыс линии Вистар (10-дневное введение исследуемых соединений *per os* в дозах, эквивалентных препарату сравнения - мерказолилу). Тиреоидный статус животных оценивался по показателям содержания тиреоидных гормонов в крови и с помощью гистоморфологического анализа срезов ткани щитовидной железы.

В I группе соединений наблюдалось умеренно выраженное анти тиреоидное действие. Наиболее эффективное из проверенных веществ, слабо влияя на показатель содержания  $T_3$  в сыворотке крови, снижало уровень  $T_4$  на 55 % от контрольных значений, что сопоставимо с эффектом мерказолила. При этом зобогенный эффект ряда веществ был достоверно ниже, чем у последнего ( $P < 0,05$ ).

При изучении соединений II группы выяснилось, что при наличии способности данных структур к ароматизации возрастает их анти тиреоидная активность. Росту последней способствовало также введение в молекулу электронодонорных группировок, повышающих липофильность данного класса веществ. Наиболее активные из протестированных соединений этой группы обладали высокой способностью снижать уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови животных, сопоставимой с мерказолилом (как  $T_3$ , так и  $T_4$  на 40-50 %), обладая при этом менее значительным зобогенным эффектом ( $P < 0,05$ ).

Используя найденные закономерности целесообразности введения донорных липофильных групп, были проведены скрининговые исследования ряда соединений, относящихся к производным тиазолидин-2-тиона (III группа). В результате этого было получено и изучено вещество ЯВ-9, обладающее высокой анти тиреоидной активностью и относительно небольшим, по сравнению с мерказолилом, зобогенным эффектом. Соединения этой группы с ковалентно связанным атомом йода или диiodоксифрагментом также проявили значительное тиреостатическое действие без значительных побочных эффектов, что указывает на перспективность дальнейшей разработки этого ряда веществ. Наиболее выраженный анти тиреоидный эффект был отмечен для моноiodсодержащих соединений - йод-, гидроксидпроизводных бензальдегидов и ацетофенонов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БЕРЛИТИОН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

*Л.В. Ведяева, Т.И. Воронай, И.П. Павлова, И.В. Трофимова*

*Городская клиническая больница N 2; Харьковская медицинская академия последипломного обучения; Городской эндокринологический диспансер N 9, Харьков, Украина*

Целью исследования была оценка эффективности применения препарата берлитион у больных с диабетической полинейропатией.

Методы исследования включали: изучение жалоб больных на боли в ногах, преимущественно в ночное время, на онемение кожи стоп и голени по типу "носков" или "чулок", на судороги в ногах, на наличие парестезий. Проводилось исследование болевой, тактильной, вибрационной, дискриминационной, проприоцептивной, температурной чувствительности, определение сухожильных рефлексов.

У части больных проводилось также электронейромиографическое исследование. После курса лечения берлитионом больных обследовали повторно, что позволило оценить эффективность терапии этим препаратом. Берлитион назначался по следующей схеме: 300 мг внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора хлорида натрия утром и 300 мг берлитиона per os 2 раза в день в течение 1-го мес. Надо отметить, что до терапии берлитионом многие больные получали курсы лечения витаминами, прозеринном, тиосульфатом натрия, унитиолом и другими препаратами без существенного эффекта. Обязательным было определение гликозилированного гемоглобина.

При комплексном обследовании 380 больных сахарным диабетом диабетическая полинейропатия была выявлена в 92% случаев, в основном, у больных с плохим контролем диабета (уровень гликозилированного гемоглобина превышал 7,5%). С помощью электронейромиографии проявления полинейропатии диагностировались на доклинической стадии.

Наиболее часто при неврологических исследованиях выявлялись нарушения болевой чувствительности (82% больных), дискриминационной (68%), тактильной (12%), вибрационной (7%). После лечения берлитионом 68 больных у 87% из них наблюдалось уменьшение или исчезновение болей в нижних конечностях, что давало возможность ночью спать, уменьшались судороги, парестезии. У 37% больных отмечалось восстановление болевой чувствительности, у 23% - дискриминационной, у 11% - температурной, у 5% - тактильной и у 3% - вибрационной.

Таким образом, периферическая полинейропатия является частой проблемой больных сахарным диабетом с плохим гликемическим контролем. Для диагностики полинейропатии в большинстве случаев достаточно проведения простых неврологических тестов: определение болевой, дискриминационной, тактильной и температурной чувствительности. Для диагностики полинейропатии на доклинической стадии целесообразно применять электронейромиографию. Препарат берлитион является эффективным средством лечения периферической полинейропатии.

## **ИНТЕНСИВНОСТЬ ПОЛ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПЕРТИРЕОЗОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НОВЫХ АНТИТИРЕОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

*М.А.Воробейчик, Т.С.Божко, Н.Н.Микляева, Е.В.Ладоговец, Д.Ю. Божко*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Среди нарушений метаболизма при развитии тиреопатий важное место занимает активация свободнорадикального окисления липидов. В связи с этим целесообразным является создание новых лекарственных средств, обладающих не только антитиреоидным, но и антиоксидантным действием.

Целью наших исследований явилось изучение интенсивности протекания перекисного окисления липидов (ПОЛ) у крыс при применении ряда новых антитиреоидных соединений с выявленной в скрининговых исследованиях антитиреоидной активностью на фоне экспериментального гипертиреоза.

Эксперименты проводились на крысах-самцах массой 100-150 г. В соответствии с поставленной целью было создано две модели экспериментального гипертиреоза: модель холодовой экспозиции, полученная путем 15-дневного содержания крыс при температуре 5<sup>o</sup>С, и модель гипертиреоидного состояния, вызванного однократным тотальным облучением крыс в сублетальной дозе (500 р). О развитии гипертиреоза судили по уровню тиреоидных гормонов в сыворотке крови, а также на основании морфометрических и гистоморфологических исследований.

Было установлено, что развитие гипертиреоза в случае обеих моделей приводило к значительному возрастанию в организме конечных продуктов ПОЛ (МДА) и достоверному снижению уровня первичных продуктов (ДК, ОДК, ТетрК, ТК). Выявленные изменения связаны с активацией АО системы в результате интенсификации ПОЛ.

Применение антитиреоидных соединений КАТН, ЯВ-18, КАТЛ, В-31 у животных с холодовой моделью и КАТН, ЯВ-18, ЯВ-9 у животных после облучения способствовало снижению содержания вторичных продуктов и повышению первичных продуктов ПОЛ (в большей степени КАТН и ЯВ-18), что свидетельствует об их нормализующем влиянии на протекание процессов свободно-радикального окисления в клеточных мембранах. Исходя из химической структуры этих соединений, их АО действие может быть обусловлено наличием полифенольного фрагмента (ЯВ-18) или возможных сульфгидрильных метаболитов (КАТН).

Таким образом, основываясь на результатах проведенных экспериментов на двух моделях гипертиреоза, можно сделать вывод о наличии у исследуемых впервые синтезированных антитиреоидных соединений антиоксидантных свойств и рекомендовать вещества КАТН и ЯВ-18 для дальнейшего изучения.

# СТАН ВІСІ ГІПОТАЛАМУС-ГІПОФІЗ-НАДНИРКОВІ ЗАЛОЗИ ПРИ СИНДРОМІ ХРОНІЧНОЇ ВТОМЛЕНОСТІ ЯК ОБГРУНТУВАННЯ КОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ: ДОСВІД СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

*О.М.Гіріна, Т.Г.Лемзякова, В.М.Рудіченко*

*Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, Київ, Україна*

Синдром хронічної втомленості (СХВ) – контроверсійний діагноз, що знайшов як багато прихильників, так і опонентів. Незважаючи на те, що втомленість – дуже поширена скарга, яку вислуховують сімейні лікарі, окремий діагноз у вигляді СХВ не входить до МКХ-10, DSM-III-R або DSM-IV (класифікація психіатричних розладів).

Аналіз даних літератури показав, що у хворих на СХВ найчастіше виявлялися низькі рівні загального та вільного кортизолу, а також порушення добових ритмів концентрації кортизолу у плазмі крові; знижена 24-годинна екскреція кортизолу з сечею; порушена кортикоїдна відповідь на максимальну стимуляцію надниркових залоз АКТГ; ослаблена відповідь АКТГ на кортиколіберин (КРГ), але підвищений рівень АКТГ увечері. Такі факти протилежні даним відносно депресії, як окремого психіатричного захворювання, що супроводжується значним гіперкортизолізмом, який тривало підтримується. Більше того, при СХВ кількість еозинофілів та периферична капілярна резистентність (які знаходяться під контролем циркулюючих глюкокортикоїдів) були значно порушені, і ключовим чинником був саме гіпокортикоїдний стан. Цей факт використовувався як пояснення частих інфекційних захворювань з наступним СХВ. Можливість участі центральних механізмів порушення вісі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози (ГГНЗ) при СХВ підтверджувалася неадекватною гормональною реакцією на інсулінову гіпоглікемію та деякі серотонінергічні речовини. Наголошувалось на зниженій кортикоїдній відповіді на різні стимулюючі проби. Це дозволило дослідницькій групі компанії "Eli Lilly" сформулювати гіпотезу про відносну або абсолютну недостатність КРГ при СХВ. Зважаючи на те, що цей нейрогормон в експерименті сприяє фізіологічному та поведінковому збудженню, автори припускають, що він може бути причетним до значної пасивності та втомленості у хворих на СХВ.

Опосередковане підтвердження особливого виду дизрегуляції вісі ГГНЗ дало вивчення аргінін-вазопресину (АВП), який також при певних обставинах може брати участь в регуляції кортикоїдної відповіді. У хворих з післявірусним СХВ, які є суб'єктами нагляду лікарів сімейної медицини, виявлені низькі базальні концентрації АВП. У них визначалося підвищення загальної маси рідини організму, а стимуляція обмеженням споживання води та водне навантаження демонстрували порушені коливання АВП у крові.

Стан вісі ГГНЗ дозволив дослідникам СХВ із Кембріджської медичної школи (A.J.Cleare) рекомендувати групам пацієнтів з діагнозом СХВ прийом гідрокортизону (5-10 мг протягом місяця) або ацетату флудрокортизону (0,1-0,2 мг протягом декількох тижнів). Проте попередні результати не дали чіткої відповіді про позитивність такої схеми лікування, тому дослідники пропонують подальший пошук терапії, адекватної порушенням вісі ГГНЗ при СХВ.

## РОЗРОБКА НОВОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ

*А.І. Гладкова, І.В. Сидорова, В.М. Золотухіна, Н.Є. Істоміна*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

В останні роки позначається стійка тенденція до збільшення кількості андрологічних хворих та внеску чоловіків у безплідність шлюбів. Зважаючи на це, перед клініцистами та фармакологами дуже гостро встає проблема пошуку нових, фізіологічно адаптованих медикаментозних регуляторів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Призначення гормональних препаратів при лікуванні чоловічого безпліддя не завжди приводить до бажаного результату, але, поряд з цим, часто супроводжується негативними побічними ускладненнями. Перелік засобів негормональної терапії безпліддя вкрай обмежений не лише в Україні, а й за кордоном.

В лабораторії синтезу гормонів Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (завідувач к. х. н. Ф.Г.Яременко) створено нову оригінальну сполуку, похідне природної карбонової кислоти, з умовною назвою катіазин. Метою виконаних біологічних досліджень було визначення терапевтичних можливостей катіазину на різних за етіопатогенезом моделях порушення сперматогенезу. Для цього самці щурів Вістар були піддані дії негативних для організму чинників: загальному опроміненню малими дозами радіації; внутрішньочеревному введенню гіпертонічного розчину NaCl, що призводило до запалення очеревини; стресуванню шляхом іммобілізації; естрогенізації шляхом тривалого введення естрадіолу дипропіонату. Усі застосовані подразники призводили до вираженого різною мірою зниження концентрації сперматозоїдів, погіршення їхньої рухливості, збільшення кількості морфологічно аномальних статевих клітин. Це супроводжувалось падінням рівня фруктози у сім'яних пухирцях та порушенням характеру кристалізації секрету передміхурової залози. На тлі змодельованих порушень призначалась експериментальна терапія катіазином у дозах 0,6; 5,9; 60 мг на кг маси тіла протягом різного часу, що дало можливість простежити чутливість до дії сполуки клітин різних етапів сперматогенезу. Виявлено, що у опромінених самців під впливом катіазину не тільки поліпшуються показники спермограми, але й відновлюється фертильність та усувається затримка ejakulaції. За умов введення катіазину стресованим щурам та з індукованим запаленням відбувається вірогідне зростання концентрації спермій, покращується їхня рухливість та життєздатність порівняно з «нелікованими» тваринами. Знайдено позитивний ефект сполуки на рівень фруктози та кристалізацію простатичного секрету. Дещо поліпшував катіазин спермограму і у естрогенізованих самців. Кращий ефект спостерігався при застосуванні катіазину в малих дозах. Найбільш чутливими до терапевтичної дії сполуки виявилися клітини пізніх етапів сперматогенезу - сперматида та епідидимальні спермії.

Таким чином, дослідження вперше синтезованої сполуки катіазин виявили її ефективність щодо корекції порушень сперматогенезу різної етіології. Цей специфічний ефект субстанції, поряд з простою технологією та відносно низькою собівартістю отримання, робить її перспективною в плані подальших досліджень і створення на її основі нового негормонального препарату для лікування чоловічого безпліддя.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЙЕМЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

*А.П.Головач*

*Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина*

Целью исследования явилось изучение клинических аспектов течения сахарного диабета у лиц, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику или находившихся на лечении в терапевтическом отделении Йеменского центрального военного госпиталя в г. Аден.

Под нашим наблюдением находился 51 больной диабетом в возрасте от 16 до 65 лет и длительностью болезни от 1 нед до 14 лет. Мужчин было 35, женщин - 16. Инсулинзависимая форма зарегистрирована у 21 (41%), инсулиннезависимая - у 30 (59%). Сахарный диабет преимущественно встречался в возрасте 21-40 лет (50%). Длительность болезни не превышала 10 лет в 90%. Этот показатель определяется высокой смертностью у лиц с большей длительностью болезни.

Обращает внимание наличие высокого процента инсулиннезависимых форм сахарного диабета в сравнительно молодой возрастной группе 21-40 лет - 60%. В ряде случаев больные категорически отказываются от инъекций и далеко не всегда у них имеется возможность регулярно вводить инсулин в домашних условиях, в связи с чем в качестве вынужденной меры осуществлялся перевод на таблетированные сахароснижающие препараты. При этом характерной особенностью являлось то, что несмотря на высокую гликемию (22 ммоль/л), не развивался кетоацидоз. В течение года в госпиталь не поступил ни один больной в диабетической гипергликемической коме.

При поступлении в стационар у ряда больных обнаружено наличие диабетических осложнений и сопутствующих заболеваний: нефропатия - у 7, ретинопатия - у 2, ИБС - у 9, язвенная болезнь - у 3, гепатохолецистит - у 3, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей - у 1. Эти данные свидетельствуют, что в Йеменской Республике у больных диабетом сосудистые осложнения развиваются реже по сравнению с европейскими государствами.

Во время пребывания в стационаре больным было выполнено комплексное клинико-биохимическое и инструментальное обследование. Наиболее отчетливые нарушения были обнаружены в липидном обмене: среднее содержание триглицеридов в крови составило 3,7 ммоль/л (норма 0,3-1,7), холестерина - 9,4 ммоль/л (норма 3-6,7), общих липидов - 14,3 г/л (норма 4-10). Из общего количества больных нами была выделена группа лиц (8 человек) со значительно повышенными показателями жира-липидного обмена, которая явилась группой повышенного риска сосудистых осложнений. В этой группе содержание холестерина в крови составило в среднем 17,4 ммоль/л, триглицеридов - 6,8 ммоль/л, общих липидов - 22,8 г/л. Все больные этой группы умерли в связи с наличием различной сосудистой патологии. В общем, нарушения в жира-липидном обмене были более отчетливо выражены у больных с ИЗСД.

В результате проводимой комплексной терапии 46 человек выписаны с различной степенью улучшения состояния и относительной компенсацией, 1 был оперирован по поводу диабетической гангрены. Смерть наступила у 4, в том числе у 3 в связи с нефросклерозом и уремией, а у 1 больной - в результате послеродового мастита и сепсиса.

# ВПЛИВ МЕРКАЗОЛІЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЗА УМОВ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ

Є.М. Горбань, М.В. Небожсина, Н.В. Топольникова

*Інститут геронтології АМН України, Київ, Україна*

Метою нашого дослідження було вивчення питання, яким чином зниження функцій щитовидної залози (ЩЗ) відбивається на реакції ендокринних залоз на дію іонізуючого опромінення (ІО).

Досліди проведено на 4 групах шурів-самців лінії Вістар (вік - 4 міс): 1) інтактні тварини; 2) тварини, піддані дії рентгенівського опромінення (R-опромінення); 3) тварини, які отримували з питною водою мерказоліл; 4) тварини, піддані дії R-опромінення за умов попереднього застосування мерказолілу. Мерказоліл додавали до питної води із розрахунку 10 мг/кг маси тіла протягом 14 діб. Одноразове R-опромінення тварин здійснювали за допомогою апарату "РУМ-17". Експозиційна доза 430 Р. При дослідженні поєднаного впливу двох вказаних факторів – введення мерказолілу та R-опромінення – тварин піддавали опроміненню зразу ж після завершення моделювання гіпотиреозу. Тварин брали в дослід через 24 год після опромінення. У плазмі крові визначали рівень загального тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ) радіоімунологічним методом. З метою оцінки інтенсивності секреції тиреоїдних гормонів на одиницю маси залози *in vivo* на підставі даних про вміст тиреоїдних гормонів у крові, маси тіла та ЩЗ розраховували показники питомої секреції  $T_4$  (ПС  $T_4$ ) та  $T_3$  (ПС  $T_3$ ). Флуориметричним методом визначали концентрацію 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) у крові.

R-опромінення інтактних тварин не впливало на масу ЩЗ. Через 24 год після опромінення спостерігалось вірогідне зниження як рівня  $T_4$  у крові, так і величини показника ПС  $T_4$ . Рівень  $T_3$  у крові і показник ПС  $T_3$  не змінювались порівняно з відповідними величинами у контрольних тварин. Концентрація 11-ОКС у плазмі крові внаслідок опромінення була вірогідно підвищена порівняно з групою інтактних тварин.

Під впливом двотижневого згодовування мерказолілу у шурів відбувалося зниження рівня  $T_4$  у крові на 57% ( $P < 0,001$ ) та рівня  $T_3$  на 84% ( $P < 0,001$ ) порівняно з контролем. Показники ПС  $T_4$  і ПС  $T_3$  зменшувались, відповідно, на 78% ( $P < 0,001$ ) і 91% ( $P < 0,02$ ). Маса ЩЗ у тварин, підданих впливу мерказолілу, збільшилась у 2 рази. Не змінювалась концентрація 11-ОКС внаслідок згодовування мерказолілу порівняно з інтактними шурами.

Через 24 год після одноразового R-опромінення тварин із гіпотиреозом рівні  $T_4$  і  $T_3$  були підвищеними порівняно з вихідними показниками в гіпотиреоїдних тварин, відповідно, на 154% і 388% і досягали відповідних величин в інтактних шурів. Показники ПС тиреоїдних гормонів також підвищувались порівняно з вихідними показниками у гіпотиреоїдних тварин – ПС  $T_4$  на 155% ( $P < 0,01$ ), ПС  $T_3$  на 326% ( $P < 0,001$ ). У той же час, величини ПС  $T_4$  і ПС  $T_3$  становили, відповідно, лише 70% ( $P < 0,05$ ) та 42% ( $P < 0,02$ ) від рівня аналогічних показників у опромінених шурів і 55% ( $P < 0,01$ ) та 38% ( $P < 0,02$ ) від аналогічних показників в інтактних тварин. Згодовування мерказолілу запобігало змінам в концентрації 11-ОКС в плазмі крові, обумовленим опроміненням. Отримані результати свідчать про радіопротекторний вплив препарату мерказолілу на функціональний стан ЩЗ та глюкокортикоїдну функцію кори надниркових залоз у ранній термін після одноразового опромінення у сублетальній дозі.

## ВПЛИВ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ВВЕДЕННЯ ФЕНСУКЦИНАЛУ НА РОЗВИТОК ДИТИЗОНОВОГО ДІАБЕТУ У КРОЛІВ

*Н.І.Горбенко, А.І.Гладких*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

В останні роки отримані експериментальні та клінічні дані, які свідчать про потенційну можливість попередження інсулінзалежного цукрового діабету у родичів першого ступеня з високим ризиком розвитку захворювання за допомогою фармакологічних препаратів. Раніше нами було показано, що оригінальне похідне янтарної кислоти - фенсукцинал, який на сьогодні знаходиться на стадії клінічних випробовувань, виявляє виразний антиоксидантний ефект та гальмує розвиток абсолютної інсулінової недостатності аутоімунного генезу.

Метою роботи було дослідження можливого протективного впливу фенсукциналу щодо розвитку інсулінзалежного цукрового діабету внаслідок прямого  $\beta$ -цитотоксичного ефекту дитизону. Слід відзначити, що в останні роки підвищився інтерес до вищезначеної моделі в зв'язку з техногенним забрудненням навколишнього середовища та зростаючою вірогідністю проникання в організм  $\beta$ -цитотоксичних хелатоутворювачів. Дитизон вводили одноразово внутрішньовенно в дозі 35 мг/кг самцям кролів породи Шиншила. Фенсукцинал застосовували перорально щоденно протягом тижня до та тижня після індукції діабету. Рівень базальної глікемії визначали через 1, 3, 5 та 7 діб після ін'єкції діабетогенного чинника за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г" (Литва). Базальну інсулінемію оцінювали радіоімунологічним методом "подвійних антитіл" з використанням наборів "Белоріс". Оксидативний статус характеризували за показниками малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, відновленого глутатіону та активності каталази, які визначали спектрофотометричними методами в сироватці крові експериментальних тварин.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що вже через одну добу після ін'єкції дитизону у кролів, які отримували плацебо, спостерігається підвищення концентрації цукру в крові, яке продовжується протягом п'яти діб і досягає рівня  $24,0 \pm 2,9$  проти  $4,7 \pm 0,3$  ммоль/л у інтактного контролю ( $P < 0,01$ ). Пероральна обробка кролів фенсукциналом суттєво гальмує ступінь базальної гіперглікемії ( $13,8 \pm 1,7$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ) та гіпоінсулінемії ( $239,4 \pm 11,2$  проти  $165,0 \pm 21,4$  пмоль/л у діабетичного контролю,  $P < 0,02$ ). Крім того, застосування фенсукциналу запобігало розвитку "оксидативного стресу" під впливом дитизону, знижуючи концентрацію дієнових кон'югатів ( $0,30 \pm 0,03$  проти  $4,7 \pm 0,2$  мкмоль/л,  $P < 0,05$ ) та малонового діальдегіду ( $0,53 \pm 0,07$  проти  $1,37 \pm 0,32$  мкмоль/мл,  $P < 0,05$ ) в сироватці крові кролів, що отримували препарат, відносно діабетичного контролю. В той же час після обробки фенсукциналом активність каталази підвищувалася в 1,3 рази порівняно з групою тварин, які отримували плацебо ( $P < 0,05$ ), що свідчить про активізацію антиоксидантної системи захисту.

Таким чином, виявлені антидіабетогенні властивості фенсукциналу обґрунтовують доцільність його клінічної апробації в якості препарату для попередження або гальмування маніфестації цукрового діабету I типу.

## НЕСТОХАСТИЧНІ ТИРЕОЇДНІ ЕФЕКТИ У ОПРОМІНЕНИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

*О.М.Гридько*

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин, Київ, Україна*

Мета дослідження – вивчення впливу комплексу чинників чорнобильської катастрофи на розвиток нестохастичних тиреоїдних ефектів.

У 2917 осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, з дозами опромінення 0,05 - 1 Гр, проведено дослідження стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. У хворих на гіпотиреоз (ГТ) та хронічний аутоімунний тиреоїдит (ХАІТ) проведено порівняльний аналіз результатів комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження з урахуванням статі та дози опромінення.

Результати дослідження засвідчили, що жінки частіше, ніж чоловіки, хворіють на ХАІТ (18,02 і 8,28 %, відповідно) та ГТ (6,01 і 2,14 %, відповідно).

У чоловіків відсоток хворих на ХАІТ становить 4,41 – 9,58 ( залежно від дози опромінення ), але є вірогідно вищим у реконвалесцентів ГПХ - 25,94.

Серед чоловіків найбільший відсоток хворих на ГТ виявлено також серед осіб, які перенесли ГПХ (5,19 %) та зазнали опромінення в дозі понад 0,5 Гр (3,77 %). Це вірогідно відрізняється від частоти захворювання в групах з меншими дозами опромінення та групі контролю (0,51 %,  $P < 0,01$ ). Серед жінок найбільше хворих на ГТ виявлено з дозою опромінення 0,5 Гр та більше (8,47 %) і дозою до 0,25 Гр (6,25 %), що вірогідно відрізняється від групи контролю.

Результати вивчення впливу комплексу чинників аварії на ЧАЕС на ГТ у потерпілих свідчать про різні шляхи його розвитку, які характеризуються різними структурними змінами паренхіми щитовидної залози, підвищеним рівнем антитіл до тиреоглобуліну (34,15 %), уповільненим перебігом. Вивчення особливостей перебігу ХАІТ у осіб, які зазнали впливу комбінованого опромінення, показало різнонаправлений характер структурних порушень. Так, лише у 34,83 % була гіпертрофічна форма хвороби, а результати ультразвукового дослідження (ехогенність, ехоструктура) свідчать про наявність не тільки порушень, що проявляються зниженням ехогенності, але і розвитком склеротичних процесів.

За результатами дослідження підтверджено гіпотезу про залежність розвитку нестохастичних ефектів іонізуючої радіації щодо патології щитовидної залози від дози, статі та умов опромінення. Найбільш вагомими її проявами є гіпотиреоз та хронічний аутоімунний тиреоїдит, вони є детермінованими, з пороговою дозою біля 0,5 Гр. Найвищу частоту нестохастичних проявів зареєстровано у хворих, які перенесли гостру променеву хворобу.

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АДАПТАЦІЙНИХ ТА ІМУННОЇ СИСТЕМ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

*Т.С. Гринченко, І.П. Романова*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Метою даної роботи є оцінка стану гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, пролактинсекреторної систем, показників імунного гомеостазу у осіб, потерпілих від іонізуючого випромінювання, в динаміці 10-12-річного спостереження.

Обстежено 106 ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС через 10-12 років після аварії. Відмінною особливістю даного контингенту була наявність дифузного збільшення щитовидної залози I та II ступеня, яке було виявлено у 1991 р. Співставлені дані одержані в 1991 та 1996-1998 рр.

В "йодний" період у зоні аварії знаходились 38% обстежених учасників ліквідації її наслідків і одержали дозу опромінення більшу 0,2 Гр.

Одержані дані за період восьмирічного спостереження засвідчують, що частота аутоімунного тиреоїдиту у ліквідаторів збільшилась з 12% в 1991 р. до 54% в 1998 р., гіпотиреозу - в 3,3 рази, вузлових форм зоба - в 10 разів.

При оцінці гормонального тиреоїдного статусу за останні 3 роки виявлено зниження вмісту тиреоїдних гормонів у 19% обстежених, підвищений рівень ТТГ - у 34%. Більш низький вміст тиреоїдних гормонів виявлений у ліквідаторів, які одержали дозу опромінення більшу 0,2 Гр.

Виявлені порушення у клітинному й гуморальному імунітеті свідчать про наявність в організмі обстежених аутоімунного синдрому з аутоагресією в щитовидній залозі.

Багаторічний моніторинг за станом надниркових залоз показав, що перенапряга цієї адаптаційної системи через 10-12 років зумовлює виснаження її у 27% учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, які знаходились у зоні аварії переважно в "йодний" період і одержали дозу опромінення більшу 0,2 Гр. У 49% ліквідаторів на цей час зберігається напруження глюкокортикоїдної функції надниркових залоз із гіперкортизолемією.

В 1996-1998 рр. при дослідженні пролактинсекреторної функції у третини обстежених встановлено підвищений вміст пролактину, а в поодиноких випадках виявлено пролактиноми.

Моніторинг за цими системами у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС продовжується.

## ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ФЕТОТЕСТИКУЛЯРНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ

*В.И. Грищенко, В.А. Керос*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков, Украина*

Трансплантация фетотестикулярной ткани человека (ФТТЧ) в амниотической оболочке вызывает увеличение концентрации, подвижности и доли морфологически нормальных форм сперматозоидов, нормализует содержание гонадотропинов и половых гормонов у мужчин со сниженной фертильностью.

Целью нашей работы явилась разработка метода долгосрочного хранения фетальных семенников человека, полученных в результате прерывания беременности позднего срока по медицинским и социальным показаниям в условиях гинекологического стационара, для создания банка полноценной ткани в клинической трансплантологии.

Оценка функциональной полноценности эндокриноцитов половых желез плодов 16-20 нед гестации изучалась по способности выделять тестостерон в культуральную среду при органотипическом культивировании нативной ткани и после криоконсервирования. Культивирование проводили на агаре без добавления клеток гипофиза плода и с добавлением 100 тыс. нервных клеток гипофиза, которые являлись источником как ростовых, так и гормональных факторов, необходимых для пролиферации и создания тестостерона *de novo* тканью деконсервированных яичек плодов в культуре.

Согласно разработанной методике исследования, сливание надосадочной жидкости проводили на 7-е, 14-е, 21-е сутки и использовали ее для определения содержания тестостерона. По сравнению с семенниками взрослого человека количество тестостерона, выделяемого тканью яичек 16-недельного плода, в несколько раз выше ( $0,86 \pm 0,05$  и  $6,23 \pm 0,17$  нмоль/л на 1 мг ткани, соответственно,  $P < 0,05$ ).

На 14-е сутки культивирования тестостерон, обнаруженный в пробе, по-видимому, был синтезирован *de novo*. В культуральной среде яичек плодов он определялся в достаточно большом количестве ( $4,17 \pm 0,09$  нмоль/л), а в среде культивирования взрослого яичка снизился почти в 2 раза ( $0,48 \pm 0,02$  нмоль/л). На 21-е сутки культивирования количество гормона, выделенного тканью взрослого человека, достоверно ( $P < 0,05$ ) снизилось ( $0,31 \pm 0,02$  нмоль/л), а семенниками плодов - увеличилось ( $4,903 \pm 0,02$  нмоль/л) и было достоверно ( $P < 0,05$ ) выше значений, полученных на 14-е сутки.

Таким образом, мы пришли к выводу, что ФТТЧ после криоконсервирования по нашему методу сохраняет способность отвечать увеличением синтеза тестостерона на добавление в фидерный слой нервной ткани гипофиза, выделяющей тропные гормоны, сохраняет свою функциональную полноценность и может быть использована в клинической практике для проведения аллотрансплантации в амниотической оболочке.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ "ОТВЕТ" НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫСЫ НА ИНЪЕКЦИИ МЕЛАТОНИНА

*Г.И.Губина-Вакулук, Л.А.Бондаренко*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков;  
Государственный медицинский университет, Харьков, Украина*

Исследование проведено как часть эксперимента, посвященного изучению фармакологических эффектов мелатонина. Ранее нами было установлено, что серия ежедневных инъекций мелатонина крысам приводит к изменению морфофункционального состояния эпифиза мозга: наблюдается уменьшение количества индоламинпродуцирующих пинеалоцитов и увеличение количества полипептидпродуцирующих.

Настоящий эксперимент осуществлен в феврале. Половозрелым самцам крыс популяции Вистар ежедневно на протяжении 10 дней в конце световой фазы суток вводили мелатонин ("Sigma", США) внутривентриально в дозе 10 или 100 мкг на животное. Декапитацию проводили в полдень при естественном освещении (в период минимальной активности мелатонинпродуцирующей функции пинеальной железы и высокой функциональной активности надпочечников). У контрольных (6 животных) и подопытных крыс (по 10 животных в каждой группе) при забое извлекали надпочечники. После фиксации в 10%-ном нейтральном формалине и заливки в парафин изготавливались препараты, окрашенные гематоксилином-эозином. Микроскопия препаратов дополнена кариометрией клеток разных зон надпочечников.

По сравнению с контролем в клубочковой зоне у крыс под влиянием мелатонина отмечалось уменьшение количества активно функционирующих клеток, имеющих округлые ядра, мелкодисперсный хроматин и преимущественно эозинфильную цитоплазму. Одновременно увеличивалось количество клеток, имеющих вид запасных, а также - с переполненной липидами цитоплазмой.

В пучковой зоне отмечалось усиление пролиферации кортикоцитов в зоне роста коры надпочечников, чаще обнаруживались митозы. Спонгиоциты пучковой зоны также чаще, чем в контроле, оказывались двухъядерными. Средний диаметр ядер спонгиоцитов возрастал параллельно увеличению вводимой дозы гормона:  $4,62 \pm 0,08$  мкм в контроле,  $5,10 \pm 0,05$  мкм и  $5,32 \pm 0,06$  мкм под влиянием 10 и 100 мкг мелатонина, соответственно ( $P_{1-2} < 0,001$ ;  $P_{1-3} < 0,001$ ). Хроматин приобретал тонкодисперсный характер, иногда просматривались ядрышки. Размеры спонгиоцитов уменьшены в связи с уменьшением запасов холестерина в цитоплазме.

Сетчатая зона у подопытных крыс также представлена большим количеством морфофункционально активных клеток, очаги лизиса встречались реже, чем в контроле. Мозговое вещество надпочечников становилось более компактным, в нем преобладали светлые и крупные ядра, тогда как в контроле приблизительно 1/3 ядер - мелкие и темные.

Таким образом, установлено, что экзогенный мелатонин вызывает разнонаправленные изменения структуры надпочечников, а именно: обуславливает снижение морфофункциональной активности клубочковой зоны и усиление - пучковой и сетчатой, а также мозгового вещества надпочечников, причем выявленные изменения имеют выраженный дозозависимый характер.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

*И.В.Гусак, И.А.Криворучко*

*Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии, Харьков, Украина*

Синдром диабетической стопы (СДС) формируется вследствие диабетической микро- и макроангиопатии, нейропатии и остеоартропатии, при этом имеются идеальные условия для прогрессирования хирургической инфекции. С 1984 по 1998 г. в отделении хирургических инфекций ХНИИОНХ наблюдалось 218 пациентов с СДС. Женщин было 93, мужчин – 125; возраст пациентов – от 41 до 85 лет, давность заболевания – от 2 до 35 лет. Практически у каждого пациента основное заболевание усугублялось болезнями сердечно-сосудистой системы, обуславливая феномен взаимного отягощения заболевания. Язвенно-некротические поражения пальцев стопы отмечены у 61 больного, флегмоны стопы – у 49, пальцев + тканей стопы – у 51, флегмоны стопы с переходом на голени – у 19, влажные гангрены стопы – у 37, с переходом на голень – у 11 пациентов.

Лечебная тактика диктовалась характером и распространенностью патологического процесса. Основу консервативной терапии составляли определение уровня сахара крови и его коррекция инсулином, противовоспалительная и дезинтоксикационная терапия.

При флегмонах стопы производилось вскрытие и дренирование гнойных затеков дренажами для проточного промывания, максимальное удаление некротических тканей, аэрация ран и наложение повязок с мазями на гидрофильной основе. При влажных гангренах производилась высокая ампутация конечности на уровне средней трети бедра с обязательным трубочным дренированием культи бедра. Субоперационно больным проводилось профилактическое введение 1,5 г зинацефа.

Послеоперационная терапия включала назначение антибиотиков широкого спектра действия с последующим переходом на антибиотики согласно выявленной чувствительности микрофлоры. В качестве препаратов выбора применяли фторхинолоны и  $\beta$ -лактамы, длительно сохраняющие высокие концентрации в крови и тканях гнойного очага, что позволяет предотвратить развитие резистентности. Обязательно назначались препараты метронидазола. Раны промывались растворами антисептиков. Коррекция сахара крови проводилась инсулинами короткого действия под контролем уровня гликемии не реже 4 раз в сутки до уровня 9 – 10 ммоль/л.

Лечение локальных ран стопы предполагает поэтапную некрэктомию, местное применение сорбентов типа СКН, ферментов, мазей на гидрофильной основе, антисептиков. Физические методы воздействия включали ОКГ-терапию низкоэнергетическими лазерами, магнитолазерную терапию, УФО и ВЛОК крови.

Комплексная консервативная терапия включала назначение  $\gamma$ -глобулина, лаферона, криопреципитата, назначение сосудорасширяющих препаратов, витаминов В, Е, антиоксидантов, антикоагулянтов, дезагрегантов. Проводилась энтеросорбция энтеродезом, энтеросгелем, антибиотики и вазотропные препараты вводились внутриаптериально пункционно или при помощи дозатора типа «Капель», что позволяло быстро локализовать гнойно-некротический процесс, сократить число и снизить уровень ампутаций. По мере очищения ран проводилась аутодермопластика типа Тирша, реже – наложение вторичных швов.

Из 218 пациентов умерло 15 (6,88%): 2 при явлениях нарушения мозгового кровообращения, 3 – от тромбоза легочной артерии, 8 – от сердечно-сосудистой недостаточности, 2 – от инфаркта миокарда.

## КОЛЛАЛИЗИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИГЛАЗНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ РЕТИНОПАТИЯХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.И. Данилова, Е.Н. Тронько

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

Цель настоящего исследования - изучить лечебный эффект протеолитического фермента коллалазина в комплексной терапии больных сахарным диабетом (СД) с внутриглазными кровоизлияниями при диабетических ретинопатиях (ДР). Проанализированы результаты комплексного лечения ДР, осложненных гемофтальмом, у 43 больных с применением коллалазина, составивших основную группу, и без применения коллалазина у 40 больных - контрольная группа. В обеих группах преобладали больные в возрасте от 41 до 60 лет с тяжелой формой СД, при длительности болезни свыше 10 лет. Все больные получали традиционную терапию - сахароснижающие, липотропные препараты, витамины группы В, антиоксиданты, симптоматические средства - гипотензивные, сердечные, противовоспалительные и т. д. Коллалазин вводили в виде парабульбарных инъекций в дозе 30 КЕ ежедневно или через день, на курс N 10 после предварительного контроля на переносимость. Оценку терапевтической активности фермента проводили по динамике объективной офтальмологической картины и зрительных функций (табл.)

Таблица. Сопоставление результатов лечения ДР, осложненной гемофтальмом, с применением коллалазина и без него

| Группа больных | Количество больных | Число глаз | Из них с улучшением     |                      |
|----------------|--------------------|------------|-------------------------|----------------------|
|                |                    |            | Острота или поле зрения | Картина глазного дна |
| Контрольная    | 40                 | 51         | 21%                     | 31%                  |
| Основная       | 43                 | 62         | 46,3%                   | 67%                  |
|                |                    |            | P<0,001                 | P<0,001              |

*Примечание: P - достоверность различий с контролем.*

Как видно из представленных в таблице данных, выявлены достоверные различия у больных, леченных с применением коллалазина и без него в пользу основной группы, что свидетельствует о положительном лечебном воздействии коллалазина на патологический процесс в стекловидном теле. Клинический эффект препарата проявлялся на 4-7-12 сут после введения фермента и выражался в полном или частичном лизисе аутокрови. Пленчатые помутнения также претерпевали изменения: менялась степень натяжения фиброзной ткани, появлялись просветы между ними. Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что коллалазин является фибринолитиком с хорошей литической активностью. Однако эффективность проводимого лечения зависит от объема излившейся крови, времени пребывания в глазу, локализации, а динамика остроты зрения - от сопутствующей патологии (фиброза сетчатки, швартообразования стекловидного тела, тракционной отслойки сетчатки, помутнений хрусталика и т. д.). Учитывая неоднородность происходящих изменений в глазу, целесообразно применение препарата в ранние сроки кровоизлияний (в первые 2-4 нед), до начала фиброзных изменений в стекловидном теле, что позволяет повысить лизис излившейся крови. Переносимость лечения коллалазином при соблюдении общепринятых противопоказаний является хорошей.

## САНАЦИЯ ПРЕПУБЕРТАТНЫХ АНДРОПАТИЙ

*А.Н. Демченко*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Анализ современных научных разработок и результатов собственных многолетних исследований позволяет сформулировать следующие принципиальные положения, являющиеся основой для функциональных подходов санации нарушений пубертатогенеза, обеспечивающих сохранение мужских половых функций.

1. Существуют ложные и истинные синдромы недостаточности пубертатогенеза. Овладение технологией дифференцирования преходящих отклонений от патологии является ключом к успешной санации, так как последствия применения гормонотерапии при ложных синдромах необратимы.

2. Несмотря на то, что андропатии в конечном итоге обусловлены абсолютной или относительной недостаточностью "рабочего гормона" тестостерона (Т), механизм этой недостаточности неоднозначен. Это связано с многоступенчатостью нейрогуморальной регуляции процесса полового развития, а также участием в нем многих экстрагонадных систем, обеспечивающих адекватную реализацию действия Т. Более того, сам Т на разных этапах онтогенеза подключается к выполнению разных задач: в фетальном - к дифференцировке фенотипа, в перинатальном - к программированию мужского типа реагирования органов-мишеней, в пубертатном - к формированию мужского морфотипа, в зрелом - к обеспечению качества и распространения наследственной информации. Вот почему уровень Т не всегда является маркером патологии и очень схожая симптоматика может быть обусловлена разными механизмами. Например, недостаточность Т в неонатальном периоде, изменяя импринтинг реагирования, может не проявляться в пубертате при наличии синдрома недостаточности мужского пубертата.

3. В диагностике андрологических, особенно препубертатнодетерминированных синдромов, решающее значение имеет исследование клинического, а не гормонального (как это принято считать) статуса, так как до 14 лет различия в содержании половых гормонов в крови у больных и здоровых практически отсутствуют.

4. При санации андрологических синдромов гормонотерапию нельзя рассматривать как патогенетическую, несмотря на кажущуюся зависимость выраженности их от уровня Т, так как он не восстанавливает, а иммитирует функцию гонад, являясь своеобразным протезом, блокирующим остаточную секрецию половых гормонов.

Такой подход позволяет рассматривать патогенез андрологических синдромов как недостаточность механизмов реализации действия половых гормонов. Отсюда вывод: гормоны - это заместительная, а модуляция их действия - патогенетическая терапия. Это освобождает многих больных от пожизненного протезирования и дает надежду и возможность восстановления утраченных функций.

Исходя из этих положений, нами разработана система клинических маркеров, позволяющих дифференцировать ложные и истинные препубертатные андропатии, определить ведущий (центральный, периферический, коррелятивный и перинатальный) механизм их развития, а также определить синдром наиболее чувствительный к тому или иному виду терапии, направленной на усиление реализации эндогенных гормонов, что обеспечивает решение главной цели санации препубертатных андропатий - сохранение репродуктивного здоровья.

## ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ ПОСЛЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ

*В.Н.Дубовик, И.В.Готкалова*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Целью исследования было изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на динамику основных иммунологических показателей, отражающих течение аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

В последние годы значительно вырос удельный вес аутоиммунного тиреоидита (АИТ) среди тиреоидной патологии. Известно, что это заболевание развивается вследствие генетически детерминированных изменений иммунологической реактивности организма, является "классически" аутоиммунным. Очевидно, что патогенетически обоснованным является применение терапии, направленной на восстановление нарушенного равновесия в системе иммунного надзора. Поскольку иммунные нарушения предшествуют, зачастую задолго, клинической манифестации АИТ, то эффективность любой применяемой лечебной методики наиболее адекватно отражает характер и длительность коррекции существующих иммунных нарушений у больных. Поэтому в данном исследовании все внимание было сосредоточено на изучении именно иммуномодулирующих свойств низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Лечение НИЛИ проводилось 52 больным АИТ при помощи аппарата «Мустанг-БИО» инфракрасным спектром излучения в импульсном режиме с биоуправлением мощностью излучения. Облучалась проекция щитовидной железы. Курс лечения составлял 10 сеансов. Больные обследовались через 1, 6 и 12 мес после лазеротерапии. Изучались индексы антитиреоидных аутоантител, уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), показатели клеточного иммунитета.

Исходные средние значения индексов антител к тиреоглобулину (ТГ) составляли  $1,12 \pm 0,15$ , к микросомальному антигену (МА) –  $0,72 \pm 0,22$ . Средние значения уровней ЦИК были повышены до  $87 \pm 1,1$  ед. Изменения клеточного иммунитета в основном характеризовались снижением значений Т-лимфоцитов-супрессоров до  $10,77 \pm 1,2$ , за счет чего иммунорегуляторный индекс (соотношение Т-лимфоцитов-хелперов к Т-лимфоцитам-супрессорам) – Тх/Тс был повышен до  $5,34 \pm 0,39$ .

Через 1 мес после курса лазеротерапии средние значения индексов антител к ТГ уменьшились до  $0,38 \pm 0,03$ , к МА – до  $0,31 \pm 0,02$ . Средние значения уровней ЦИК снизились до  $66 \pm 2,1$  ед. Показатели Т-лимфоцитов-супрессоров возросли до нормальных значений –  $17,55 \pm 1,25$ , что способствовало нормализации и иммунорегуляторного индекса. Такие изменения сохранялись у тематических больных до 6 мес включительно.

Исследования иммунного статуса больных, проведенные через 12 мес после лазеротерапии, обнаружили затухание иммунно-корректирующего действия НИЛИ. К этому времени выросли средние значения индексов антитиреоидных аутоантител к ТГ до  $1,06 \pm 0,23$  и к МА – до  $0,74 \pm 0,34$ . Среднее значение уровней ЦИК составило  $98 \pm 2,3$  ед. Показатели Т-лимфоцитов-супрессоров снизились до  $11,79 \pm 2,3$ , в результате чего иммунорегуляторный индекс возрос до  $5,22 \pm 0,21$ .

Таким образом, НИЛИ оказывает выраженное действие на патогенетические механизмы аутоиммунного тиреоидита. А так как эффект лазеротерапии ограничен во времени, то это обосновывает проведение повторных курсов.

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

*А. С. Ефимов, С. Н. Ткач, П. М. Карабун, Н. А. Скробонская*

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

По прогнозам специалистов, к 2010 году количество больных сахарным диабетом II типа в Украине вырастет до 1924 тысяч. Смертность и социальный прогноз большинства больных сахарным диабетом будет определяться качеством лечения диабета II типа. По нашим данным, риск развития и прогрессирования осложнений сахарного диабета II типа находится в прямой зависимости от качества контроля диабета. В связи с этим актуальными становятся проблемы интенсивной и дифференцированной терапии этих больных, профилактика вторичной сульфамидорезистентности, прежде всего, путем более экономного расходования сахароснижающих препаратов. Учитывая, что при сахарном диабете II типа причиной летальности в 2-3 раза чаще становятся сердечно-сосудистые заболевания, преимущество следует отдавать сахароснижающим препаратам, не ингибирующим действие кардиопротекторного механизма (амарил, глюкобай, метформин). Нами получен положительный результат применения сульфамидов II (глюренорм) и III поколения (амарил), а также репаглинида, гликомодулирующих средств (акарбоза). Эти сахароснижающие средства являются препаратами первого выбора для больных сахарным диабетом II типа, не лечившихся ранее медикаментозно при отсутствии эффекта диетотерапии и физической нагрузки. Назначение препаратов глибенкламида в виде моно- или комбинированной терапии целесообразно при неэффективности вышеназванных средств. Дифференцированное назначение пероральных сахароснижающих средств с учетом их фармакологических свойств с самого начала медикаментозной терапии будет способствовать, по нашему мнению, профилактике вторичной сульфамидорезистентности и неизбежной у этих больных более дорогостоящей инсулинотерапии, что окажет не только медицинский, но и существенный экономический эффект.

## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ СОЧЕТАНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

*Ю.Э. Журов*

*Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии, Харьков, Украина*

Сочетание желчнокаменной болезни (ЖКБ) с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) наблюдалось у 39 больных (мужчин - 3, женщин - 36) в возрасте от 28 до 63 лет. АИТ встречался преимущественно у больных с хронической формой ЖКБ и I стадией заболевания (классификация ЖКБ по В.Т. Зайцеву и соавторов, 1979). При АИТ чаще встречались диффузные формы зоба (29 больных), реже - смешанные (10 больных). Характерным являлось преобладание II и III степени увеличения щитовидной железы (ЩЖ).

При АИТ у больных ЖКБ снижались клеточные и усиливались гуморальные иммунные реакции, повышались титры антител к тиреоглобулину (ТГ) и микросомальному антигену (МА).

Исследование в крови уровня ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  выявило, что при сопутствующем АИТ функция ЩЖ у 11 больных была сниженной, у 22 больных - нормальной и у 6 больных - повышенной.

Считали целесообразным, не дожидаясь стойкой ремиссии АИТ на первом этапе, выполнять оперативное вмешательство по поводу ЖКБ, независимо от ее формы и стадии, а в последующем вторым этапом проводить лечение сопутствующего АИТ.

По поводу ЖКБ больным выполнялась изолированная холецистэктомия (31 больной) или холецистэктомия, дополненная наружным дренированием общего желчного протока (8 больных). У 22 больных до операции и в послеоперационном периоде для коррекции общего иммунного ответа назначали иммуномодулятор тималин и энтеросорбцию, что повышало эффективность проводимой терапии по поводу АИТ и способствовало достижению стойкой ремиссии данного заболевания.

При лечении сопутствующего АИТ использовались два метода - консервативный и оперативный. Консервативная терапия проводилась индивидуально с учетом функционального состояния ЩЖ и выраженности аутоиммунных процессов в организме. Основными критериями эффективности проводимой консервативной терапии при АИТ являлось восстановление эутиреоидного состояния, уменьшение размеров и плотности зоба, снижение титра антител к ТГ и МА.

Показаниями к оперативному методу лечения сопутствующего АИТ являлись: подозрение на малигнизацию ЩЖ, смешанная форма зоба, отсутствие эффекта от консервативной терапии и дальнейшее прогрессирование АИТ, длительное (более 1 года) консервативное лечение заболевания ЩЖ при отсутствии его стойкой ремиссии.

Объем оперативного вмешательства на ЩЖ зависел от формы зоба. При диффузной форме выполняли субтотальную резекцию ЩЖ, при смешанной форме - субтотальную резекцию ЩЖ с узлом. Операции проводились по методике О.В. Николаева. При АИТ с явлениями гипотиреоза во время субтотальной резекции ЩЖ увеличивали объем оставляемой ткани до 4-5 г.

Таким образом, лечение больных ЖКБ с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом следует проводить в два этапа. На первом этапе выполняется оперативное вмешательство по поводу ЖКБ, а в последующем вторым этапом проводится консервативное или хирургическое лечение сопутствующего АИТ.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА В ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

*М.В. Журова, С.В. Демченко, Т.Э. Журова*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков; Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

Целью работы являлось усовершенствование диагностики и дифференцированной терапии аутоиммунного тиреоидита (АИТ) в амбулаторных условиях.

Обследовано 436 больных с АИТ в возрасте от 12 до 72 лет. Длительность наблюдения - до 10 лет. Диагноз заболевания устанавливали на основании клинических данных, размеров и характера увеличения щитовидной железы (ЩЖ) и её функционального состояния (УЗИ, уровень в крови  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ), показателей клеточного и гуморального иммунитета ( $T_x$ ,  $T_o$ , ЦИК, ААТ) и титра антител к ТГ и МА, показателей клинического анализа крови. Обращали внимание на наличие сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и др.

Лечение проводилось дифференцированно с учетом выявленных изменений и их коррекции в динамике. Комплексная терапия включала: тиреоидные препараты (тиреоидин, L-тироксин), антигистаминовые, иммуномодулирующие (индометацин, аминокaproновая кислота, спленин, тималин и др.), кардиальные средства и т. д. 20 больным АИТ с гиперфункцией ЩЖ назначали тиреостатические препараты.

В зависимости от дозы применяемых тиреоидных препаратов выделены две группы больных: I группа (275 больных), которая получала тиреоидин в дозе 0,025-0,05, L-тироксин - 25-50 мг в сутки; II группа (161 больной), соответственно, 0,1-0,125 и 75-158 мкг. Анализ результатов наблюдения показал, что у больных I группы клинический эффект от лечения отмечался после длительного применения указанных доз тиреоидных препаратов в сочетании с другими медикаментозными средствами (от нескольких месяцев до 1 года). Кроме того, перерыв в их приеме у 25 % больных вызывал рецидивы, а у части из них (5%) ЩЖ имела тенденцию к увеличению по сравнению с исходным уровнем. В 15% случаев отмечено образование узлов в ЩЖ, что в последующем требовало хирургического лечения.

При использовании в комплексной терапии больших доз тиреоидных препаратов (II группа) эффект от лечения наступал через 1-3 мес. Причем, у 75% больных одновременно с нормализацией иммунного статуса нормализовались размеры ЩЖ. Рецидивы заболевания наблюдались у 12% больных, что требовало повторного курса лечения. Образование узлов в ЩЖ имело место у 5% больных. У 8% больных пожилого возраста, несмотря на положительную динамику иммунологического статуса, размеры ЩЖ не уменьшались. Использование глюкокортикоидов у этих больных оказывало положительный клинический эффект. Доза преднизолона и длительность его применения были строго индивидуальными с учетом сопутствующей соматической патологии.

Таким образом, при АИТ применение средних и больших доз тиреоидных препаратов (с учетом индивидуальной переносимости) в комплексе лечебных средств оказывает хороший эффект и в более короткие сроки является профилактикой образования узлов в ЩЖ.

## ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ЕЁ СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*В.Т. Зайцев, Ю.Э. Журов*

*Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии, Харьков, Украина*

Сочетание желчнокаменной болезни (ЖКБ) и сахарного диабета (СД) выявлено у 98 больных (23 мужчины, 75 женщин) в возрасте от 37 до 81 года. По классификации В.Т. Зайцева и соавторов (1979), острая форма ЖКБ диагностирована у 59 (60,2%) больных, а хроническая - у 39 (39,8%) больных. При острой форме ЖКБ преобладали деструктивные формы холецистита. Острый катаральный калькулезный холецистит был у 17 (22,8%) больных, флегмонозный - у 23 (39,0%), гангренозный - у 15 (25,4%), перфоративный - у 4 (6,9%). ЖКБ I стадии определена у 54 (55,1%) больных, II стадии - у 7 (7,1%), III стадии - у 37 (37,8%).

У больных ЖКБ отмечались следующие клинические классы СД (классификация ВОЗ, 1981): нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) было у 41 (41,8%) больного, СД I типа - у 18 (18,4%), СД II типа - у 39 (39,8%) больных.

Группами риска развития СД или НТГ у больных ЖКБ являлись:

- 1) наличие быстрого прогрессирующего течения ЖКБ с развитием гнойно-воспалительных осложнений;
- 2) длительное (более 1,5 - 2 лет) течение заболевания с выраженными иммунными и гормональными нарушениями;
- 3) вовлечение в патологический процесс при ЖКБ печени, поджелудочной железы;
- 4) больные в возрасте 50 - 60 лет и старше;
- 5) наличие ожирения.

Ведущим в определении срока выполнения операции при острой форме ЖКБ являлась степень деструкции желчного пузыря, а при хронической форме заболевания - состояние компенсации СД. Для уменьшения травмирующего воздействия операции и наркоза при хирургическом лечении больных ЖКБ с сопутствующим СД старались использовать лапароскопические (лапароскопическая холецистостомия - 5 больных, лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) - 11 больных) и эндоскопические вмешательства (эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) - 9 больных), а при осложненной форме ЖКБ выполнять необходимый объем операции в два этапа (холецистэктомия + ЭПСТ - 3 больных; ЭПСТ + холецистэктомия - 7 больных; ЭПСТ + ЛХЭ - 2 больных).

Лечение СД для достижения максимально возможной его компенсации проводилось одновременно с комплексом мероприятий, требуемых для подготовки к предстоящей операции. Инсулинотерапия применялась при всех классах СД, ее схемы предусматривали многократное введение малых доз короткодействующего инсулина под контролем показателей гликемического профиля. Инсулинотерапию проводили препаратами высокой очистки (суинсулин, моносунсулин, актропид), используя внутривенный и внутримышечный способы введения. Повышению эффективности инсулинотерапии способствовали рациональное хирургическое лечение и применение иммунокоррекции (Г-активин, внутрисосудистое лазерное облучение, энтеросорбция), лечебных мероприятий, направленных на улучшение функционального состояния печени и поджелудочной железы.

## ТОКСИЧНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ

*С.В. Иванов, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко, Н.В. Мельниковская, О.В. Яковенко*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

В настоящее время актуальной является проблема промышленного производства отечественных лекарственных препаратов, в том числе препаратов для лечения сахарного диабета. Целью исследований явилось изучение особенностей токсического действия антидиабетических средств в условиях перорального, ингаляционного и накожного путей поступления.

В эксперименте изучены особенности токсического действия глибенкламида (N'-{4-[β-(5-хлор-2-метоксибензамидо)-этил]-бензосульфонил}-N''-циклогексил-мочевины) и двух оригинальных антидиабетических средств, синтезированных в УкрНИИФЭЗ, - фенсукцинала (β-фенилэтиламид-2-оксисукцинаниловой кислоты) и диакамфа (цис-3-(2'-бензимидазол)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота).

Эксперименты поставлены на 200 белых крысах линии Вистар. Токсические свойства изучали при однократном (пероральное и ингаляционное) и повторном (пероральное, накожные аппликации) введении соединений. Применяли токсикологические, физиологические и биохимические методы исследования.

Установлено, что по критерию острой токсичности глибенкламид, фенсукцинал и диакамф являются малотоксичными и малоопасными соединениями (ДЛ<sub>50</sub> при введении в желудок превышает 5000 мг/кг), не кумулируют. Глибенкламид и фенсукцинал не обладают способностью проникать через неповрежденную кожу. Диакамф, напротив, проникает через кожу и вызывает некоторые изменения в организме подопытных животных в виде снижения уровня гликогена (P < 0,05) и количества сегментоядерных нейтрофилов, повышения уровня холестерина и увеличения коэффициентов массы печени и почек (P < 0,05).

При изучении подострой токсичности глибенкламида в дозе 700 мг/кг установлено его неблагоприятное влияние на функциональное состояние печени в виде снижения гликогена и холестерина (P < 0,05), удлинения времени рекальцификации (P < 0,05) и диспротеинемии. При ингаляционном воздействии глибенкламида в концентрациях 1,6 - 360 мг/м<sup>3</sup> лимитирующий показатель вредности - снижение уровня глюкозы, максимально выражено (до 42,6 %) на уровне концентрации 6,4 мг/м<sup>3</sup>. Пороговая концентрация по этому показателю составляет 2,6 мг/м<sup>3</sup>.

Для фенсукцинала независимо от пути поступления в организм лимитирующий вид токсичности - изменение показателей ПОЛ. Порог вредного ингаляционного действия по этому критерию установлен на уровне 27,9 мг/м<sup>3</sup>.

Токсикодинамика диакамфа при 30-кратном пероральном введении в дозе 1000 мг/кг характеризуется политропным типом действия. В такой постановке зафиксировано его влияние на функциональное состояние ЦНС, печени (повышение уровня холестерина, диспротеинемия) и почек (уменьшение диуреза, снижение уровня креатинина).

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить токсические уровни изучаемых соединений и предвидеть возможные побочные эффекты. По материалам экспериментальных исследований законодательно утверждены гигиенические нормативы в воздухе производственных помещений для глибенкламида и фенсукцинала на уровне 0,01 мг/м<sup>3</sup> и 1 мг/м<sup>3</sup>, соответственно.

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

*И.М.Ильина, Н.А.Кравчун, Т.С.Гринченко, С.П.Олейникова*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

В связи с острой заинтересованностью медицины в медикаментах, лишенных побочных действий, в последнее 10-летие во всем мире наблюдается подъем интереса к гомеопатии. Такая ситуация сложилась и в эндокринологии. Так, при лечении больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) практически единственным тиреостатическим препаратом мерказолилом в ряде случаев в связи с его различными побочными действиями ставится под угрозу проведение адекватного курса терапии этим препаратом.

Нами изучена возможность использования гомеопатических препаратов у 62 больных ДТЗ (58 женщин, 4 мужчин в возрасте 14-58 лет), длительность наблюдения - от 3-х мес до 4-х лет. Исследование проводилось при совместном участии врача-эндокринолога и гомеопата с использованием УЗИ, гормональных и иммунологических показателей.

У 18 больных этой группы гомеопатические средства были подключены в связи с аллергическими реакциями на мерказолил. У всех больных в течение недели удалось купировать кожные аллергические проявления, что позволило продолжить анти tireоидную терапию на фоне редких приемов гомеопатических препаратов. У 21 больного гомеопатический метод был использован в связи с недостаточной эффективностью лечения мерказолилом, что заметно ускорило положительную динамику заболевания. У остальных больных при рецидивах либо легкой форме ДТЗ лечение проводилось только гомеопатическим методом, что обеспечило достижение и поддержание эутиреоидного состояния, положительную динамику кардио- и энцефалопатии. Ярко очерченная симптоматика заболевания позволяла в каждом конкретном случае подобрать препарат по принципу подобия, с учетом конституции пациента и особенностей клинической картины болезни. Наиболее часто мы использовали в прописях Apis, Ignatia, Gelsemium, Aconitum, а также гомеопатические йодосодержащие средства (Iodum, Arsen iod, Ferrum iod, Spongia и т.д.). Осложнений терапии нами не выявлено. Метод может быть рекомендован к использованию в практике, но при обязательном участии специалиста-эндокринолога и гомеопата.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА НОВОНОРМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

*П.М. Карабун*

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

Препарат новонорм (репаглинид, фирма "Ново Нордиск", Дания) относится к новой группе пероральных сахароснижающих средств, который создан специально для регуляции постпрандиальной гипергликемии у больных сахарным диабетом II типа. В отличие от сульфаниламидов новонорм обеспечивает быструю и кратковременную стимуляцию выброса инсулина: препарат начинает действовать через 10-15 мин и продолжает действовать 3-4 ч. Аprobация препарата проводилась у 30 больных сахарным диабетом II типа: из них 19 ранее не лечились сахароснижающими препаратами (I группа), а 11 принимали ежедневно 3-4 таблетки манинила-5 (2 группа). В I группе больных уже в первый день приема препарата наблюдалось снижение как пре-, так и постпрандиальной гипергликемии на 1-3 ммоль/л, а на 10 день достигалось состояние почти полной компенсации углеводного обмена. Коррекция дозы новонорма и адекватное ее распределение в течение дня через месяц наблюдения позволило у всех больных достичь нормогликемии и аглюкозурии, которые удерживались через 2 и 3 мес, что подтверждалось нормализацией исходно повышенного уровня HbA<sub>1c</sub>.

У больных 2 группы гипогликемизирующая активность новонорма зависела от уровня исходной гипергликемии. При цифрах гликемии, соответствующей состоянию субкомпенсации заболевания, на 10 день удалось достичь нормогликемии и аглюкозурии, а при выраженной декомпенсации - этот эффект наступал только к 60 дню наблюдения при увеличении суточной дозы новонорма до 12 мг в день. У 5 больных новонорм сочетался с приемом этформина. Только у 3 из 11 больных этой группы препарат оказался неэффективным и, начиная уже с 1 дня приема прогрессировало нарастание гипергликемии.

Компенсация диабета сопровождалась уменьшением массы тела, уровня холестерина и повышением содержания калия в сыворотке крови. Влияние новонорма на  $\beta$ -клетки островкового аппарата поджелудочной железы оценивали по содержанию ИРИ и С-пептида. За исключением легких гипогликемий у 3 больных, обусловленных передозировкой препарата, других побочных эффектов не наблюдалось.

На основании проведенных клинических испытаний можно сделать заключение о том, что новонорм является эффективным гипогликемизирующим средством. Преимуществами этого препарата являются его быстрое всасывание и короткая длительность действия, возможность свободного диетического режима, четкий дозозависимый эффект и безопасность.

# ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ ТКАНИНИ

*В.І. Катеринчук, І.Л.Дворник, О.В.Гончаренко*

*Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна*

Порушення всіх видів обміну речовин, швидкий розвиток ускладнень потребують якісно нових підходів до терапії цукрового діабету. Метою дослідження було вивчення впливу кріоконсервованої фетоплацентарної тканини на перебіг цукрового діабету і його ускладнень: нефропатії, ретинопатії, синдрому діабетичної стопи.

Для досягнення тривалої компенсації, стабілізації його хронічних ускладнень, поліпшення показників вуглеводного й жирового обміну, зниження дози екзогенного інсуліну в комплексне лікування цукрового діабету нами включена гетеротопічна трансплантація кріоконсервованої фетоплацентарної тканини. Плацента є провізорним напівфункціональним органом, що секретує практично всі гормони, які містяться в організмі людини, понад 40 фетальних імуномодуляторів, біологічно активні речовини, містить вітаміни, ферменти, гемопоетини. Нами здійснено підсадку кріоконсервованої фетоплацентарної тканини 52 хворим на цукровий діабет. Всі хворі детально клінічно обстежені з метою встановлення характеру діабету і перебігу його ускладнень і виявлення динаміки при проведенні вказаної терапії.

При обстеженні встановлено, що при включенні в терапію цукрового діабету трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини поліпшується самопочуття хворих, нормалізується рівень глікемії, ліпідний обмін, починаючи з 3-4 дня після трансплантації знижується потреба в інсуліні на 30-60%, тривалість перебування в стаціонарі скорочується на 4-6 днів. При подальшому (протягом 6 міс) моніторингу відмічається стабілізація глікемії та обмінних процесів, припинення прогресування хронічних ускладнень цукрового діабету. При дослідженні рівня мікроальбумінурії у хворих з діабетичною нефропатією встановлено зниження її вираженості, при офтальмологічному дослідженні - посилення репаративних процесів на сітківці, відмічається поліпшення в перебігу синдрому діабетичної стопи. Окрім того, відбувається подальше зменшення потреби в інсуліні, покращення якості життя.

## Висновки

1. Використання гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в комплексному лікуванні цукрового діабету дозволяє зменшити потребу в інсуліні, термін перебування хворих в стаціонарі.
2. Гетеротопічна трансплантація кріоконсервованої фетоплацентарної тканини є потужним фактором в профілактиці пізніх ускладнень цукрового діабету.
3. Використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини є перспективним напрямком у лікуванні цукрового діабету і його ускладнень.

## ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО ПРЕПАРАТА ФЕНСУКЦИНАЛА В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Л. Т. Кашинцева*

*Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины,  
Одесса, Украина*

Исследования проведены на 25 больных (50 глаз) инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД) в возрасте  $64 \pm 4,8$  лет (основная группа). Тяжесть течения СД была средней, давность заболевания –  $9 \pm 2,5$  лет. Группу сравнения составили 20 больных (40 глаз) аналогичного возраста, тяжести и давности СД. Больные обеих групп на фоне диетотерапии получали сахароснижающие таблетированные препараты.

В основной группе фенсукцинал назначали в суточной дозе из расчета 15 мг на кг массы больного, в среднем 1,2 г (2 табл. по 0,3 г 2 раза в сут) в течение 3 мес на фоне ангиопротекторов (трентал, кавинтон). Контрольная группа больных получала только ангиопротекторы.

Критериями для оценки эффективности препарата избрали ранние функциональные нарушения сетчатки. Поэтому, кроме основных методов офтальмологического, проводили электрофизиологические исследования: 1) определение остроты зрения в мезопических условиях освещения (МОЗ) на адаптометре АРП, 2) активность фовеа-кортикальной афферентной системы по порогу возникновения феномена Гайдингера (ПВФГ) на макулотестере поляризаационном, 3) колбочковой и палочковой световой чувствительности (СЧ) на адаптометре АРП.

До лечения в основной группе острота зрения была снижена из 50 на 44 (88%) глазах. На 36 глазах она была равной 0,7, на 8 – 0,85 и только на 6 глазах острота зрения была нормальной (1). В среднем она составляла  $0,73 \pm 0,04$ . Поле зрения до лечения было нормальным на 14 глазах, на 36 (72%) глазах отмечено сужение его по периферии на  $15-20^\circ$ . После лечения улучшение остроты зрения наступило на 37 (74%) глазах, причем из 44 глаз с пониженным зрением на 21 (47,7%) оно повысилось до 1-1,2. В среднем острота зрения в этой группе больных повысилась с  $0,73 \pm 0,04$  до  $0,91 \pm 0,03$  ( $P < 0,01$ ), на 24,7%. Поле зрения на всех глазах с сужением его до лечения расширилось до нормы.

В группе сравнения острота зрения в среднем составляла  $0,69 \pm 0,04$ . Снижение этой функции отмечено из 40 глаз на 31 (77,5%). Сужение поля зрения на  $15-20^\circ$  выявлено на 27 (67,5%) глазах. После лечения повышение остроты зрения отмечено из 40 на 23 (57,7%) глазах. Оно было менее значительным (от  $0,69 \pm 0,04$  до  $0,76 \pm 0,02$ ),  $P > 0,05$ . Суженное до лечения поле зрения в этой группе также нормализовалось.

Динамика изменения ранних функциональных нарушений сетчатки под влиянием лечения в сравниваемых группах была следующей. Острота зрения в условиях пониженного освещения (МОЗ) в основной группе повысилась более, чем втрое в сравнении с исходной, а в группе сравнения выросла почти вдвое. СЧ в основной группе повысилась: колбочковая – на 93%, палочковая – на 38%, а в контрольной группе изменения этих показателей были незначительными. Снижение ПВФГ наблюдалось также в обеих группах больных. Однако в основной группе он снизился после лечения на 21% и практически достиг нормы, а в группе сравнения – на 9,8%.

Следовательно, у больных СД II типа при ангиопатии сетчатки (без офтальмоскопически определяемой ретинопатии) наблюдается уже существенное снижение функций органа зрения. Препарат фенсукцинал, примененный на этой стадии патологии, способствует коррекции ранних доклинических изменений сетчатки и ее основных функций.

## **ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

*Д.А.Кашкалда, Н.В.Филиппова, Л.П.Левчук, Л.Д.Никитина*

*Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, Харьков, Украина*

Усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является неспецифическим процессом и имеет место при различных патологических состояниях, в том числе при сахарном диабете (О.Н. Никифоров и др., 1997).

В литературе имеются многочисленные работы, посвященные изучению состояния ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Однако исследования в основном выполнены у взрослых пациентов с длительным течением заболевания, наличием микро- и макроангиопатий.

Целью нашей работы явилось изучение процессов ПОЛ и АОЗ у детей с ИЗСД в дебюте заболевания. Обследовано 10 детей с впервые выявленным ИЗСД в возрасте от 8 до 14 лет. Все больные были в состоянии декомпенсации без кетоза и кетоацидоза. Суточная доза инсулина колебалась от 0,5 до 1 ЕД/кг массы. Контрольную группу составили 32 здоровых сверстника.

Состояние ПОЛ и АОЗ оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА), витаминов-антиоксидантов А и Е в сыворотке крови и активности глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах.

Полученные результаты показали, что уже в дебюте заболевания ИЗСД имеет место активизация процессов ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное ( $P < 0,001$ ) увеличение (почти в 1,5 раза) содержания МДА. Одновременно с этим угнетается ферментативное и неферментативное звено системы АОЗ. У детей с ИЗСД достоверно ( $P < 0,001$ ) снижены активность ГПО (на 28%), содержание витамина А - на 45% ( $P < 0,001$ ), витамина Е - на 24% ( $P < 0,02$ ) по сравнению с группой контроля.

Инсулинотерапия приводит к полной нормализации содержания МДА и витамина А, однако активность ГПО и уровень  $\alpha$ -токоферола остаются на исходно сниженном уровне.

Таким образом, выявленные нарушения состояния процессов ПОЛ и АОЗ свидетельствуют о срыве адаптационных и активизации перекисных механизмов, что может способствовать возникновению диабетических осложнений и развитию свободнорадикальной патологии у детей с ИЗСД. Полученные данные указывают на целесообразность включения в традиционную инсулинотерапию антиоксидантов уже на ранней стадии заболевания с целью защиты  $\beta$ -клетки от токсического воздействия продуктов липопероксидации и профилактики сосудистых осложнений.

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛАТОНИНА В ЛЕЧЕНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО ПОЛА С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Т.М.Клименко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

Основанием для использования мелатонина (М) в лечении новорожденных с поражением ЦНС послужили собственные данные по исследованию функций эпифиза (Э). Изучение эпифизарных функций у 52 здоровых новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде выявило более высокий уровень М в крови, определенный радиоиммунологическим способом, при рождении ( $0,43 \pm 0,08$  мкг/мл) по сравнению с его содержанием на 7 сутки жизни ( $0,21 \pm 0,06$  мкг/мл,  $P < 0,02$ ). Это позволило рассматривать Э в качестве адаптогена в момент физиологического напряжения – родов в головном предлежании. Максимальные значения М отмечались у детей, рожденных в период с 21.00 до 5.00 ч, и у девочек. Имеющая место циркадность подтверждает мощность эпифизарной функциональной системы.

Изучение клинического состояния доношенных новорожденных с поражением ЦНС различной степени тяжести и функции пинеальной железы у них показало, что у новорожденных с тяжелыми гемодинамическими нарушениями при рождении и в первые сутки жизни уровень М был в 2 раза выше по сравнению со здоровыми детьми и в среднем составлял  $0,70 \pm 0,11$  мкг/мл. Уровень М у девочек был выше, чем у мальчиков. У новорожденных с тяжелым поражением ЦНС, умерших в периоде новорожденности, уровень М колебался с  $0,15$  мкг/мл до  $0,32$  мкг/мл. Поскольку гипоксическое поражение ЦНС сопровождается напряжением секреторных процессов в Э у выживших, и резким ослаблением у умерших, то вполне реально рассматривать этот факт в качестве патогенетического фактора болезни. Значит, мы вправе ожидать усиления эпифизарных функций в ответ на введение экзогенного М. У больных детей при рождении колебательных закономерностей функции Э обнаружено не было.

На следующем этапе исследований проводили сравнительное изучение морфофункциональной активности Э у 32 мертворожденных плодов, погибших интранатально вследствие тяжелой внутриматочной гипоксии, и у 21 из умерших новорожденных со средней продолжительностью жизни 6-3 сут. У мертворожденных плодов количество темнойядерных пинеалоцитов в Э увеличивалось по мере продления продолжительности родов и имелся запас активно функционирующих клеток. Для Э умерших были свойственны гипопластичность и активное морфофункциональное состояние пинеалоцитов с наличием выразительных признаков индоламинпродукции на пределе возможностей, в большей степени у мальчиков.

Изложенные данные укладываются в определенную логическую схему, по которой важным патогенетическим звеном в формировании гипоксического поражения ЦНС может быть фазовое рассогласование биоритмов, функциональное напряжение и следующая за этим неполноценность пинеальной железы. Все это служит основанием для практического использования экзогенного мелатонина у мальчиков со средней и тяжелой степенью поражения ЦНС, а у девочек - с тяжелой, поскольку М способен синхронизировать циркадный ритм и нейроэндокринное регулирование. Вышеописанные эффекты М свидетельствуют о целесообразности применения его у новорожденных с асфиксией, являющейся полиорганной патологией.

## ВИКОРИСТАННЯ ДОНОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОРУШЕНЬ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ

Г.В.Кожухар, Г.С.Манасова

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Проведений аналіз об'єктивних показників стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) у 46 вагітних з фетоплацентарною недостатністю (ФПН) в строці вагітності 34-36 тиж. Діагноз ФПН виставлявся на підставі визначення у крові вагітних гормонів плацентарного комплексу (плацентарний лактоген, естріол, прогестерон), ультразвукової фетобіометрії та плацентографії з доплерометрією фетоплацентарного кровотоку. Серед гестаційних ускладнень, що спричинили розвиток ФПН, гестоз другої половини вагітності спостерігався у 12 жінок (26,0%), загроза переривання вагітності – у 14 (30,4%), анемія вагітних – у 15 (32,6%), внутрішньо-утробне інфікування – у 9 (19,6%). Контрольну групу склали 10 вагітних того ж віку і з тим же строком вагітності з фізіологічним перебігом гестаційного процесу.

Загально визнано, що основною ланкою в нормалізації функції плаценти є поліпшення матково-плацентарної перфузії. Виходячи з цього, в якості вазоактивного препарату вагітним призначали нітродерм ТТС – трансдермальну терапевтичну систему з площею контактної поверхні 20 см<sup>2</sup>, що містить 50 мг гліцеролтринітрату - препарату нітрогліцерину пролонгованої дії. Гліцеролтринітрат є донором оксиду азоту (NO), який визнається сьогодні універсальним регулятором метаболізму. Курс лікування тривав 2-4 тиж. Ефективність лікування оцінювали за динамікою показників стану ФПК через 2 тиж від початку лікування (табл.). У 2 жінок з висхідною гіпотонією на початку лікування відмічався незначний головний біль, який потім пройшов самостійно і не потребував відміни препарату.

Таблиця. Показники стану ФПК до і після лікування нітродермом

| Показники  | Здорові вагітні (n=10) | Вагітні з ФПН до лікування (n=46) | Вагітні з ФПН після лікування (n=46) |
|--|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Плацентарний лактоген, нмоль/л                         | 262,45±7,16            | 226,67±3,85                       | 254,17±9,33**                        |
| Естріол, нмоль/л                                       | 56,6±2,9               | 42,8±1,7                          | 49,7±3,7                             |
| Прогестерон, нмоль/л                                   | 630,35±6,44            | 576,86±9,20                       | 635,65±7,90**                        |
| Систолю-діастолічне відношення у матковій артерії      | 1,73±0,05              | 2,95±0,03                         | 1,85±0,04**                          |
| Систолю-діастолічне відношення у артерії пуповини      | 2,58±0,09              | 4,35±0,15                         | 2,64±0,05**                          |
| Середня оцінка КТГ за даними нестресового тесту, балів | 10,3±0,5               | 8,2±0,4                           | 10,1±0,9*                            |

Примітка: \* - вірогідна різниця показників до і після лікування,  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$

Як показали результати дослідження, при лікуванні гліцеролтринітратом поліпшувалася матково-плацентарно-плодова перфузія, нормалізувалася ендокринна функція плаценти і, як наслідок, поліпшувалася внутрішньоутробний стан плода. Використання нітродерму супроводжувалось також стабілізацією показників артеріального тиску у вагітних з пізнім гестозом та зниженням скоротливої активності міометрію у жінок з синдромом загрози переривання вагітності.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ТИРЕОЇДСТИМУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЕЯКИХ НОВИХ СПОЛУК - АНАЛОГІВ ЛЕВАМІЗОЛУ

*І.В.Комарова, Ф.Г.Яременко, В.В.Мінухін, О.М.Сова, В.Л.Ткаченко,  
Н.М.Мікляєва*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків; Харківський  
державний медичний університет, Харків, Україна*

Оскільки синтезовані сполуки є аналогами левамізолу, перевірку їх специфічної активності здійснювали на моделі гіпотиреозу, який розвивається внаслідок аутоімунних процесів в щитовидній залозі (ЩЗ) тварин. Для одержання такої моделі самцям кролів породи Шиншила проводилась трьохтижнева імунізація антигеном ЩЗ людини, вилюченої під час операції, у комбінації з введенням повного ад'юванта Фрейнда. Після закінчення імунізації кролям *per os* протягом 10 діб давали сполуки з очікуваними тиреоїдстимулюючими властивостями в дозі, еквімолярній левамізолу. Окрім сироватки крові та ЩЗ, у кролів для оцінки стану клітинного імунітету була відібрана тканина імунокомпетентних органів - кісткового мозку, тимусу та селезінки.

В результаті проведених досліджень, за даними гістоморфологічного аналізу були виявлені дегенеративні зміни у тканині ЩЗ піддослідних тварин (наявність близько 40% жирової та сполучної тканини, руйнування часток залози), що підтверджує факт наявності у них гіпотиреозу. Ці спостереження підтверджуються даними вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові - вміст  $T_4$  знизився на 25 % ( $P < 0,05$ ) на тлі практично незміненого  $T_3$ ; за рахунок цього індекс співвідношення  $T_3$  до  $T_4$  значно змінювався у бік останнього (8,15 у порівнянні з 5,68 у групі контрольних тварин).

Аутоімунні процеси в організмі піддослідних тварин спричинювали також значні зміни в імунокомпетентних органах. Особливо виразним був приріст маси ЩЗ (майже на 30%) та селезінки (більш, ніж вдвічі). Селезінковий індекс у кролів з гіпотиреозом складав  $0,96 \pm 0,04$  у порівнянні з  $0,48 \pm 0,03$  в контрольній групі ( $P < 0,01$ ), тоді як тимусний індекс залишився практично незмінним. При аналізі більш інформативного показника - клітинності імунокомпетентних органів, було виявлено, що гіпотиреоїдний стан кролів призводив до більш ніж чотириохразового підвищення загальної кількості клітин у селезінці ( $P < 0,001$ ) і росту цього показника в тимусі та кістковому мозку у 1,5 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно з контрольними значеннями.

Введення кролям з гіпотиреозом досліджуваних сполук та ТРГ призводило до вірогідних змін у напрямку нормалізації проаналізованих показників. Вміст  $T_4$  у сироватці крові в усіх групах зростав у 1,5 - 2 рази ( $P < 0,05$ ). За даними гістоморфологічного аналізу, нормалізуючий вплив на морфоструктуру залози синтезованих сполук мав ряд переваг перед ефектом ТРГ. Така ж сама закономірність простежувалась і відносно дії досліджуваних сполук на стан імунокомпетентних органів - показники клітинності селезінки, тимусу та кісткового мозку, вірогідно знижувались, наближались до контрольних величин ( $P < 0,05$ ).

Отже, отримані результати свідчать про перспективність подальшого доклінічного вивчення виявлених аналогів левамізолу з імуномодулюючими та тиреоїдстимулюючими властивостями та про доцільність використання при дослідженні таких сполук моделі гіпотиреозу, який розвивається внаслідок аутоімунних процесів у ЩЗ.

## **ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ МЕТОДА ОНКОМАРКЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ "ОНКОПРОБА" ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*И.В.Комиссаренко, М.Б.Горобейко, А.Н.Гридько, А.И.Шептуха,  
В.А.Паламарчук*

*Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации  
эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев, Украина*

В настоящей работе использован новый отечественный метод онкомаркерной диагностики злокачественных опухолей человека – "онкопроба". Суть его состоит в гистохимической идентификации аномального онкобелка, поступающего в кровоток из первичного, рецидивного или метастатического очага злокачественного опухолевого роста ( К.А.Галахин, 1999). В связи с тем, что маркерный онкобелок определяется в крови независимо от локализации злокачественных опухолей в том или ином органе, была поставлена задача определить роль и значение "онкопробы" в комплексном обследовании больных с опухолями щитовидной железы (ЩЖ).

Решались две задачи: во-первых, определить диагностическую эффективность метода у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями ЩЖ и, во-вторых, значимость "онкопробы" в послеоперационном мониторинге и определении показаний к проведению и оценке результатов радиойодтерапии.

Апробация проводилась "слепым" методом у 130 больных (17 мужчин, 113 женщин) с опухолевой и неопухолевой патологией ЩЖ, верифицированной клинико-инструментальными и морфологическими данными обследования на дооперационном этапе, а также после оперативного вмешательства по поводу рака в различные сроки (от 11-ти мес – до 3-х лет ) после операции, а также до и после радиойодтерапии.

У 67 больных с узловым коллоидным зобом, аденомами ЩЖ, хроническим аутоиммунным тиреоидитом и диффузным зобом диагностическая специфичность "онкопробы" составила 85,37 %.

По результатам исследований, проведенных у 28 больных с тиреоидными карциномами, диагностическая чувствительность метода была 57,14 %. Установлена зависимость диагностической специфичности от степени генерализации процесса, У больных с признаками инвазии и выхода опухолевого процесса за пределы капсулы диагностическая специфичность возрастала до 81,81 %. В группе из 35 пациентов, прооперированных ранее по поводу рака ЩЖ, обнаружены его рецидивы (2 наблюдения) и метастазы (3 наблюдения), истинное отсутствие их у 24 человек при 6 ошибках метода, что составляет 83,00 % диагностической эффективности метода.

Таким образом, предварительные результаты клинической апробации нового отечественного метода онкомаркерной диагностики свидетельствуют о перспективности его использования у больных тиреоидной патологией. Метод "онкопроба" целесообразен в качестве дополняющего арсенал диагностических методов исследования ЩЖ (пальпация, сонография, ТИАПБ, МРТ и др.), особенно для установления степени распространенности онкопроцесса. Дальнейшее клиническое использование метода "онкопроба" выглядит более целесообразным не для онкоскрининга населения, а в клинике в комплексном алгоритме дифференциальной диагностики заболеваний ЩЖ, а также для индивидуального онкомониторинга больного раком ЩЖ в динамике контроля эффективности оперативного и радиотерапевтического лечения.

## К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МАЛЬЧИКОВ- ПОДРОСТКОВ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ ПУБЕРТАТНЫМ СИНДРОМОМ

*Н.М.Корнев, О.О.Хижняк, Н.Г.Михановская*

*Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, Харьков, Украина*

Артериальная гипертензия является вторым по частоте после ожирения клиническим симптомом гипоталамического синдрома пубертатного периода (ГСПП). Она существенно отягощает течение заболевания и прогноз, снижает работоспособность, резистентна к лечению гипотензивными средствами. Установлена прямая зависимость между степенью ожирения и повышения АД.

Среди мальчиков-подростков в возрасте 13,3-17,8 лет, находившихся под наблюдением в эндокринологическом отделении института по поводу впервые выявленного ГСПП, у 58% отмечено повышение уровня базального АД (более 140/90 мм рт. ст.) в сочетании с ожирением II-III степени. У подростков, АД которых в покое и при физических нагрузках находилось в пределах возрастной нормы, как правило, масса тела не превышала 2σ, что соответствовало I степени ожирения.

Характер жалоб, изменения в неврологическом статусе и показателей ЭЭГ, РЭГ, рентгенологического исследования свидетельствовали о наличии у больных резидуально-органической церебральной недостаточности, которая, возможно, лежит в основе заболевания, манифестирующего в период пубертата.

Половое созревание служит пусковым моментом в развитии патологического процесса в силу возрастного напряжения нейроэндокринной регуляции. У 70% обследованных в анамнезе имелись указания на перенесенные закрытые черепно-мозговые травмы, в неврологическом статусе у этих больных отмечались признаки ликворной гипертензии, которые рентгенологически подтверждались усилением рисунка сосудистых каналов вен дилатое в лобно-теменной области, расширением теменно-основного синуса, гиперостозом внутренней пластинки лобной кости, остеофитом наружного бугра затылочной кости. У всех пациентов регистрировались те или иные изменения при реоэнцефалографическом исследовании – неустойчивость сосудистого тонуса, асимметрия или снижение кровенаполнения в различных бассейнах головного мозга, которые нередко сочетались с явлениями венозного застоя, преимущественно в бассейне а. vertebro-basilaris.

На ЭЭГ у большинства больных были отмечены изменения биоэлектрической активности общемозгового характера, при провоцирующих нагрузках дополняющиеся признаками раздражения дизэнцефальной зоны, единичными острыми волнами в затылочных отведениях.

Полученные данные обусловили включение в курс терапии ГСПП препаратов, нормализующих церебральную гемодинамику, и ноотропов, что позволило достичь позитивной клинической динамики – снижения уровня базального АД до 120/77 мм рт. ст., куширования цефалгического синдрома, прекращения носовых кровотечений, а также снижения массы тела у больных с ожирением II-III степени, в среднем, на 4,3 кг за первый месяц лечения.

Представленные результаты диктуют необходимость с целью диагностики и адекватной терапии артериальной гипертензии при ГСПП учитывать состояние церебральной гемодинамики и проводить дифференцированную коррекцию ее нарушения.

## ПОШУК ЗАСОБІВ ПОСИЛЕННЯ РЕАЛІЗАЦІЇ АНДРОГЕННОГО ЕФЕКТУ

*Є.М. Коренева, О.М. Демченко, Л.А. Сиротенко, Н.М. Бречка*

*Український НДІ фармакоterapiї ендокринних захворювань, Харків, Україна*

У лабораторії андрології УкрНДІФЕЗ проводиться робота з пошуку засобів посилення реалізації чоловічого статевого гормону, для чого порівнюється дія тестостерону (Т) на андрогензалежні органи при застосуванні окремо та спільно з деякими лікарськими засобами. Ці препарати, відповідно до нашого аналізу механізму їх дії, повинні впливати на динаміку структурних і функціональних показників органів репродуктивної системи. Одним з них, за нашою гіпотезою, був метіонін (М).

Дослідження проводили у двох напрямках. Для вирішення питання, чи має препарат М дію на органи-мішені до андрогенів, потенціює він чи гальмує дію екзогенного Т, дослідження проводили на гонадектомованих 65-денних самцях щурів популяції Вістар. У віці 73-75 діб протягом 5 діб одноразово призначали М у дозі 2 мг на кг маси тіла. Препарат застосовували роздільно або разом з тестостероном пропіонатом (ТП) у дозі 1 мг на кг маси тіла. У другій серії експериментів досліджувалась здатність препарату впливати на статеве дозрівання тварин чоловічої статі. Для цього інтактні тварини 50-55-денного віку протягом 20 діб отримували М.

Після декапітації вилучали передміхурову залозу (ПЗ) і сім'яні пухирці (СП), зважували, визначали активність кислої фосфатази (КФ) за Боданським і вміст фруктози за Бокуняєвою. Крім того, визначали масу сім'яників, надниркових залоз, гіпофіза та статевого члена для загальної оцінки репродуктивного стану організму. Сперматогенез оцінювали за допомогою підрахування сперматозоїдів у епідімісі.

Доведено, що М не має андрогенної дії. Це підтверджується незмінною масою ПЗ та СП при призначенні досліджуваного препарату гонадектомованим тваринам. В той же час звертає на себе увагу той факт, що під впливом М підвищується концентрація фруктози в СП, яка досягає рівня, притаманного інтактним щурам, але вона нижча за показники у групі, яка отримувала ТП. Спільна дія М та ТП призводить до стримування надмірного ефекту останнього на андрогензалежні органи.

У другій серії досліджувалась здатність М впливати на соматостатевий розвиток. Встановлено, що відносна маса сім'яників під впливом М не відрізнялась від контролю, а маса ПЗ та СП вірогідно збільшувалась. Призначення препарату М спричинювало й більшу функціональну активність органу, що проявлялось у підвищенні концентрації фруктози. Активність КФ у цих тварин зостається нормальною.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що препарат М впливає на функціональний стан репродуктивної системи і механізм його дії у даному аспекті потребує поглибленого вивчення з метою подальшого включення у схеми лікування гіпогонадних станів різного генезу.

## МОДЕЛЮВАННЯ ДІАБЕТОПОДІБНОГО СТАНУ У ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНСУЛІНЗВ'ЯЗУЮЧИХ ФАКТОРІВ, ВИДІЛЕНИХ З КРОВІ ЩУРІВ

*В.В.Корпачов, Н.М.Гуріна, В.В.Ховака, С.В.Мельниченко*

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

Метою даного дослідження було з'ясування можливості моделювання діабетоподібного стану за допомогою інсулінзв'язуючих факторів, виділених з сироватки крові щурів. Цьому дослідженню передували наші експерименти, які показали зростання глікемії у дослідних тварин після введення їм контрінсулінових факторів, виділених з плазми крові людей, хворих на цукровий діабет. З метою збереження біологічної активності матеріалу, з яким проводилась робота, та виключення модулюючого впливу побічних чинників в наших дослідженнях використовувалась сироватка крові. Це дозволяло нівелювати можливий вплив гепарину чи цитрату натрію на властивості інсулінзв'язуючих факторів, які раніше виділялися з плазми крові. Таким чином, завданням дослідження було виявлення діабетогенної дії цих факторів, одержаних за модифікованою методикою, а також розробка оптимальних умов для моделювання діабетоподібного стану у щурів за допомогою цих факторів.

Для виділення інсулінзв'язуючих чинників використовувалась сироватка крові інтактних білих щурів Вістар. При їх виділенні користувались рекомендаціями одержаного нами Патенту на винахід України 13922А.

Моделювання діабетоподібного стану здійснювалося на щурах-самцях Вістар масою 100-130 г. Чинники вводилися щурам одноразово двома шляхами: внутрішньовенно (у хвостову вену) та внутрішньоочередно у дозах 10, 50, 100, 200, 300, 500, 1000 мкг/мл (по білку). У тварин контролювались такі показники, як динаміка базальної глікемії, вміст глікозильованого гемоглобіну та стан толерантності до глюкози (по внутрішньоочередному тесту толерантності до глюкози).

Проведені дослідження встановили, що інсулінзв'язуючі фактори, виділені за модифікованою методикою, здатні спричиняти зростання базальної глікемії при введенні їх як внутрішньовенним, так і внутрішньоочередним шляхом. Більш ефективним виявився внутрішньоочередний шлях введення досліджуваних чинників, при якому спостерігалось найбільше підвищення рівня базальної глікемії. При обох шляхах введення цих чинників в дозах 200 мкг/кг і вищих на 2-й і пізніші дні досліду спостерігалось зростання рівня базальної глікемії. Хоча підвищення базальної глікемії було значнішим у групах, які одержали більші дози досліджуваних чинників, діабетогенна їх дія продовжувалась незалежно від дози 4 міс.

Після одноразового введення інсулінзв'язуючих факторів у дозі 300 мкг/кг у щурів спостерігалось порушення толерантності до глюкози, яке виявлялося вже на 2-ий день досліджень і фіксувалося упродовж 5-ти міс.

Отримані результати свідчать про зростання рівня глікозильованого гемоглобіну у щурів на 2-ий міс після введення інсулінзв'язуючих факторів у всьому діапазоні досліджених доз. Рівень глікозильованого гемоглобіну зберігався приблизно однаковим протягом 2-4 міс спостереження. На 5-му міс ці рівні в дослідних групах дещо знизилися і вже на 6-му міс не відрізнялися від даних контролю. Слід відзначити, що ступінь зростання рівня глікозильованого гемоглобіну практично не відрізнявся у дослідних груп щурів, яким чинники вводилися у різних дозах.

# ЕКСКРЕЦІЯ ЙОДУ З СЕЧЕЮ У ДІТЕЙ ЕНДЕМІЧНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ, ЩО ЗНАХОДИЛИСЯ В УМОВАХ ТРАДИЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ЗОБА

*В.І. Кравченко, В.І Турчин, І. А.Лузанчук*

*Інститут ендокринології та обміну речовин АМН України, Київ, Україна*

Йоддефіцитні захворювання, що залежать від стану навколишнього середовища - йодного дефіциту, є найбільш поширеними у світі. Існує багато способів профілактики цих захворювань. В Україні майже 50 років застосовується схема профілактики - вживання населенням йодованої кухонної солі з вмістом йоду від 20 до 40 мг на кг солі та використанням антиструміну в дитячих установах. Однак баланс йоду в організмі при цій профілактиці невідомий. Метою роботи було визначення екскреції йоду з сечею - найбільш достовірного критерію забезпеченості організму цим елементом.

Проведено визначення рівня екскреції йоду з сечею у 300 школярів м.Трускавця та 89 – м. Борислава Львівської області, які знаходилися в зоні йодного дефіциту та отримували йодну профілактику. Все населення цих районів, в тому числі діти, вживало з їжею йодовану сіль. Діти до 7 років отримували 0,5 таблетки антиструміну на тиждень, 7-12 років -1, 12-18 років -1 таблетку двічі на тиждень. Визначення йоду в сечі проводилося спектрофотометричним методом за R. Gutekunst. Забір проб сечі у дітей м.Трускавця проводився через 10 днів після останнього прийому антиструміну, у дітей м.Борислава проби сечі були взяті на наступний день після прийому препарату.

Вивчення вмісту йоду в кухонній солі цих районів показало, що середня кількість йоду в ній становить  $17,01 \pm 0,67$  мг на кг. Концентрація йоду в сечі дітей двох населених пунктів значно відрізнялась. Якщо в м. Трускавці середній вміст становив  $170,5 \pm 57,1$  мкг/л, то в м. Бориславі –  $545,5 \pm 24,0$  мкг/л. Індивідуальні результати по м.Трускавцю були від дуже низьких - 50-60 мкг/л до 300-400 мкг/л. Значних відмінностей у величинах екскреції йоду в залежності від віку та статі дітей не виявлено. В той же час в різних вікових групах у м.Трускавці спостерігались досить широкі коливання вмісту йоду в сечі. Ця розбіжність вказує на індивідуальні відмінності в обміні йоду у дітей. Низькі величини свідчать, що у частини дітей, можливо, через 10 днів відбувається повне виведення з організму прийнятого з антиструміном йоду. У деяких підтримується високий рівень і через десять днів. Можливо, на цю динаміку впливає і надходження йоду в організм дітей з інших джерел – з продуктами харчування та кухонною сіллю. Більш однорідні результати вмісту йоду в сечі отримані у дітей м.Борислава. Індивідуальні дані екскреції йоду з сечею коливались від 400 до 900 мкг/л. Порівнюючи ці величини з прийнятими для різних країн світу, слід зазначити, що вони в декілька разів перевищують ті величини, що рекомендує Всесвітня Організація Охорони Здоров'я. Отримані результати ставлять питання про адекватність прийнятої в західних регіонах України профілактики та необхідність її подальшого удосконалення.

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

*Н.А.Кравчун*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

В условиях сочетания последствий Чернобыльской аварии и социально-экономического кризиса в Украине вследствие перенапряжения адаптационных (нейроэндокринной и иммунной) систем изменилась реакция организма на воздействие болезнетворных факторов, а также семиотика многих заболеваний, в частности, диффузного токсического зоба (ДТЗ). Трудности в диагностике измененной клинической картины ДТЗ диктуют необходимость внесения определенных коррективов в тактику лечения.

Обследовано 306 больных ДТЗ. Установлено, что ДТЗ характеризуется торпидным рецидивирующим течением, плотностью зоба, напоминающего зоб при аутоиммунном тиреоидите, что подтверждается и данными УЗИ щитовидной железы (ЩЖ), т. е. ДТЗ в настоящее время протекает по типу хаситоксикоза. Поэтому в начальном периоде заболевания приходится дифференцировать ДТЗ с аутоиммунным тиреоидитом, протекающим с активацией функции ЩЖ. Дифференциальной диагностике помогает реакция на пробное лечение L-тироксином: ухудшение состояния больного на фоне его приема указывает на наличие ДТЗ. Торпидность течения ДТЗ, особенно у лиц пожилого возраста, является причиной поздней его диагностики - уже, как правило, при возникновении осложнений со стороны сердца с нарушением ритма. Длительное наблюдение у терапевтов, кардиологов, отсутствие эффекта от комплексной кардиальной терапии с использованием сердечных гликозидов и улучшение самочувствия при назначении больным кордарона служит основанием для подозрения на ДТЗ. Быстрая реакция больных ДТЗ на лечение является причиной сокращения срока проведения поддерживающей антигипертиреозной терапии как со стороны врачей, так и самих больных. Однако необоснованная отмена даже минимальной поддерживающей дозы мерказолила (5 - 7,5 мг) через несколько месяцев приводит к рецидивированию заболевания.

Нами рекомендуется следующая методика лечения ДТЗ. Антигипертиреозную терапию начинать с 20-30 мг мерказолила. По мере достижения эутиреоза устанавливается минимальная поддерживающая доза (5 - 7,5 - 10 мг) мерказолила, на фоне которой сохраняется стойкий эутиреоз. С этого времени дополнительно назначается L-тироксин: вначале 25 мкг, затем - 50 - 75 мкг с целью предотвращения транзиторного снижения функции ЩЖ и повышения уровня ТТГ, что может способствовать прогрессированию или возникновению офтальмопатии и увеличению размеров ЩЖ. Поддерживающая антигипертиреозная терапия проводится не менее года, по возможности с контролем уровня тиреоидных гормонов и ТТГ. Показанием для ее отмены является стойкий эутиреоз (клинический и гормональный), нормальное соотношение тиреоидных гормонов. При сохранении соотношения  $T_3/T_4 > 0,025$ , низкого уровня ТТГ необходимо продлить антигипертиреозную терапию еще на несколько месяцев. При развитии повторных рецидивов больному следует рекомендовать хирургический метод лечения.

## ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ ЗА УМОВ ГЕСТАГЕННОГО ДІАБЕТУ НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ ТА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У НАЩАДКІВ ЩУРІВ ПОПУЛЯЦІЇ WISTAR

*Н.Красова, В.Полторак*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Метою дослідження було визначити можливий вплив материнського соціального стресу (МСС) за умов гестагенного діабету (ГД) на глюкозний гомеостаз та перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) у щурів-нащадків популяції Wistar обох статей в період пубертату.

Модель МСС була відтворена шляхом щоденної зміни угруповання щурів, в якому вагітна самця перебувала протягом 6-годинного світлового періоду з другого по восьмий день вагітності. ГД індукували обробкою вагітних самок стрептозотоцином (45 мг/кг внутрішньочеревно) на другий день вагітності. Із експериментальних тварин (n=50) були сформовані такі групи: МСС, ГД, МСС+ГД та контроль (К). У нащадків вищезначених щурів (n=48) в 45-денному віці був проведений внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози (ВЧТТГ; 3 г/кг; 0, 30, 60 та 120 хв), а після декапітації в гомогенаті печінки визначені рівні дієвих кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), відновленого глутатіону (ВГ) та активність каталази (АК).

У нащадків групи МСС порушення глікемічного патерну протягом ВЧТТГ було відзначено тільки у самок: вміст глюкози в крові не повернувся за 120 хв до базального рівня -  $7,6 \pm 0,4$  проти  $4,9 \pm 0,6$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ) порівняно з  $5,3 \pm 0,3$  проти  $4,9 \pm 0,3$  ммоль/л у К при збереженні незмінною інтегральної глікемії ( $25,4 \pm 1,5$  проти  $25,4 \pm 1,1$  ммоль/л у К). ГД спричиняв інтолерантність до глюкози у нащадків обох статей: інтегральна глікемія у самок та самок складала відповідно  $31,3 \pm 2,0$  та  $31,2 \pm 2,2$  ммоль/л порівняно із  $25,4 \pm 1,1$  та  $24,2 \pm 1,2$  ммоль/л у К ( $P < 0,05$ ). У нащадків обох статей групи МСС+ГД також визначено порушення глюкозної толерантності: глікемія не поверталась до базального рівня через 120 хв після навантаження глюкозою та складала у самок  $9,3 \pm 2,1$  проти  $4,7 \pm 0,6$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) та у самок -  $7,3 \pm 0,8$  проти  $4,4 \pm 0,2$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) порівняно із  $5,2 \pm 0,5$  проти  $5,2 \pm 0,4$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ) у контрольних самок. При цьому МСС посилював індуковане ГД порушення глюкозної толерантності тільки у самок: інтегральна глікемія складала  $40,7 \pm 2,4$  проти  $31,3 \pm 2,0$  ммоль/л ( $P < 0,02$ ) у МСС+ГД та ГД, відповідно.

Показники ПОЛ та антиоксидантної системи у нащадків обох статей групи ГД суттєво не змінювались, а в групі МСС були підвищені тільки у самок: ДК -  $77,1 \pm 8,1$  проти  $42,7 \pm 9,2$  мкмоль/г у К ( $P < 0,01$ ) та ВГ - на 13% ( $P < 0,05$ ). МСС+ГД у самок посилювали ПОЛ (ДК:  $66,0 \pm 8,6$  проти  $48,4 \pm 1,4$  мкмоль/г,  $P < 0,01$ ; МДА:  $461,9 \pm 38,8$  проти  $308,7 \pm 33,4$  мкмоль/г,  $P < 0,001$ ), МСС+ГД у самок підвищували як ПОЛ (ДК:  $71,9 \pm 8,2$  проти  $42,7 \pm 9,2$  мкмоль/г,  $P < 0,01$ ; МДА:  $337,6 \pm 37,8$  проти  $288,9 \pm 32,9$  мкмоль/г,  $P < 0,01$ ), так і антиоксидантні параметри (як ВГ, так і АК збільшувались на 18%,  $P < 0,01$ ). Слід зазначити, що рівень МДА у самок групи МСС+ГД був вірогідно вищим, ніж у самок, що співпадає із зростанням активності антиоксидантної системи у останніх. Підсилення ПОЛ корелювало зі ступенем глюкозної інтолерантності тільки у самок ( $r=0,854$ ,  $P < 0,05$ ).

Отже, материнський соціальний стрес посилює спричинену гестагеним діабетом інтолерантність до глюкози у нащадків-самок в період пубертату та не змінює останньої у самок. Сумісна дія стресу та гестагенного діабету призводить до підвищення ліпідної пероксидації у нащадків обох статей, більшою мірою у самок.

## ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО СОЕДИНЕНИЯ ЭСТРАЗИН НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМОК

*М.Я. Кудря, Л.В. Могилат, А.И. Гладкова, В.Б. Лоужкина, М.В. Жураковская*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Эстразин – 3-окси-эстра-1,3,5-триен-17-гидразон – новое оригинальное соединение эстрогенного ряда, обладающее эстрогенным и антиандрогенным действием, оказывающее противоопухолевое действие на некоторые гормоночувствительные опухоли.

Целью работы явилось исследование влияния эстразина на генеративную функцию самок при поступлении через неповрежденные кожные покровы.

Эксперименты поставлены на 52 половозрелых крысах-самках линии Вистар с нормальным эстральным циклом. Применяли токсикологические, гематологические, биохимические, физиологические, радиоиммунологические методы исследования. Эстразин наносили на кожу в дозах 20 и 100 мг/кг в течение 20 дней (I и II группы, соответственно). Учитывали как общетоксические показатели, так и показатели, характеризующие функциональное состояние репродуктивной системы.

Установлено, что эстразин способен проникать через неповрежденную кожу и оказывать негативное действие на организм. Проявлением этого явилось снижение массы тела ( $P < 0,05$ ), увеличение относительной массы печени, надпочечников, матки, гипофиза ( $P < 0,05$ ) у подопытных животных обеих групп. Со стороны гематологических показателей отмечено снижение количества эритроцитов до  $(4,5 \pm 0,3) \cdot 10^{12}/л$  при  $(5,8 \pm 0,3) \cdot 10^{12}/л$  в контроле и появление телец Гейнца. Зафиксировано влияние эстразина на функциональное состояние печени на уровне обеих доз. Так, в I и во II группах увеличивалось содержание общего белка, а во II группе также повышался уровень гликогена и снижалось содержание холестерина. Через месяц по окончании нанесения соединения восстановления многих изучаемых показателей в обеих группах не произошло.

Влияние эстразина на функциональное состояние репродуктивной системы проявилось в изменении длительности и фазовой структуры эстрального цикла. У животных обеих подопытных групп увеличивалась продолжительность течки ( $P < 0,01$ ) и снижалось время межтечки ( $P < 0,01$ ), при этом течка превалировала над межтечкой. Длительность эстрального цикла у крыс, которым наносили эстразин в дозе 100 мг/кг, уменьшалась ( $P < 0,05$ ). В период последействия у этой группы животных сохранялась пролонгированная течка, а продолжительность эстрального цикла вырастала не только по отношению к периоду нанесения эстразина, но и к исходным значениям ( $P < 0,05$ ). Это свидетельствует об отсутствии нормализации изучаемых показателей.

В такой постановке эксперимента эстразин угнетает гонадотропную функцию гипофиза. Показателем этого было снижение относительной массы маточно-яичникового комплекса у инфантильных крыс-самок, получавших гипофизарную эмульсию от экспериментальных животных обеих групп, по сравнению с контролем ( $P < 0,01$ ). В период последействия произошло восстановление данного показателя.

У экспериментальных животных при нанесении эстразина в обеих дозах зафиксировано снижение уровня прогестерона ( $P < 0,01$ ). Через месяц после прекращения воздействия этот показатель нормализовался. Уровень эстрадиола не менялся на протяжении всего эксперимента, однако, соотношение между прогестероном и эстрогеном было в пользу эстрадиола, чем, по-видимому, объясняются изменения в структуре эстрального цикла.

Полученные данные по изучению кожно-резорбтивного действия эстразина с учетом показателей генеративной функции позволяют прогнозировать его возможный неблагоприятный эффект и разработать соответствующие меры профилактики для работающих в условиях его промышленного выпуска.

# ВПЛИВ НІКОТИНОЇЛ-ГАМК ТА AL-1576 НА АКТИВНІСТЬ КЛЮЧОВИХ ФЕРМЕНТІВ ПОЛІОЛОВОГО ШЛЯХУ ОБМІНУ ГЛЮКОЗИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОМУ ДІАБЕТІ ЩУРІВ

*Т.М. Кучмеровська, Г.В. Донченко, І. О. Шиманський, А.П. Клименко*

*Інститут біохімії ім.О.В.Палладіна НАН України, Київ, Україна*

Біохімічні механізми, що призводять до розвитку дисфункцій нервової системи при цукровому діабеті вивчені недостатньо. Одним із патогенетичних факторів, що призводить до розвитку діабетичних нейропатій, є активація поліолового шляху обміну глюкози.

Раніше нами показано, що нікотинамідаденіндинуклеотид (NAD) специфічно рецептується синаптичними мембранами кори головного мозку діабетичних щурів, що призводить до модуляції процесів вивільнення ряду медіаторів із нервових закінчень. Можна припустити, що дія нікотиноїл-ГАМК, який може бути попередником синтезу нікотинамідних динуклеотидів, на мембрани збудливих клітин опосередковується через NAD.

Метою роботи було з'ясування механізмів впливу нікотиноїл-ГАМК та інгібітору альдозоредуктази AL-1576 на активність альдозоредуктази та сорбітолдегідрогенази при експериментальному діабеті щурів.

Експерименти проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 130-160 г. Тварини були розділені на чотири групи: контрольну, діабетичну та дві діабетичні, які щодобово одержували нікотиноїл-ГАМК (пікамілон) в дозі 200 мг/кг маси тіла та AL-1576 в дозі 4 мг/кг маси тіла протягом двох тижнів. Діабет спрочиняли одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину ("Sigma", 70 мг/кг маси тіла). В експериментах використовували тварин через місяць після індукції діабету, рівень глюкози крові котрих досягав 14, 5 ммоль/л.

Нами показано, що при діабеті відношення NAD(P)/NAD(P)H в мозку та сідничному нерві зменшене. Очевидно, що поряд із гіперглікемією, підвищення відновних властивостей NAD(P)-пар цитозолу є важливим фактором, що визначає інтенсифікацію утворення сорбітолу в альдозоредуктазній реакції та його акумуляцію в мозку та сідничному нерві при діабеті. Дійсно, в мозку та сідничному нерві діабетичних тварин вміст сорбітолу збільшувався в 3,1 та в 10,7 рази, відповідно, у порівнянні з контролем. Значна акумуляція сорбітолу дозволяє передбачити важливу роль альдозоредуктази та сорбітолдегідрогенази у формуванні комплексу патологічних змін, характерних для діабетичних нейропатій. Виявлено, що активність альдозоредуктази у сідничному нерві при діабеті суттєво зростає і становить  $75,20 \pm 5,75$  в порівнянні з контролем -  $42,30 \pm 4,69$ , в той час як активність сорбітолдегідрогенази, навпаки, знижена і становить  $6,84 \pm 0,66$  у порівнянні з контролем -  $13,51 \pm 1,72$  нмоль субстрату на 1 мг білка за 1 хв.

Введення діабетичним тваринам пікамілону та AL-1576 супроводжувалось зниженням активності альдозоредуктази на 23% і 37% та підвищенням активності сорбітолдегідрогенази на 17% і 30%, відповідно, у порівнянні з показниками діабетичних тварин.

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що досліджувані препарати здатні коригувати поліоловий шлях обміну глюкози.

# ВПЛИВ ЕПІТАЛАМІНУ НА ФОРМУВАННЯ ВІКОВИХ ЗМІН ЦИРКАДНИХ ВЗАЄМОВІДНОСИН ФУНКЦІЇ ТИМУСУ ТА КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ТВАРИН

*І.Ф. Лабунець, Л.В.Магдич*

*Інститут геронтології АМН України, Київ, Україна*

Мета дослідження - вивчити вікові особливості циркадних взаємовідносин функції тимусу і кори надниркових залоз у тварин та вплив на них пептидного фактору епіфізу епіталаміну.

Дослідження проведені на дорослих (6-7 міс), старіючих (17-18 міс) та старих (26-27 міс) самцях щурів Wistar у денний (14.00) та нічний (2.00) час доби при світловому режимі 12:12. Частина тварин була інтактною, а частина, починаючи з віку 6-ти міс, отримувала епіталамін або хлорид натрію. Препарати вводили курсами по 5 ін'єкцій, щоденно у разовій дозі 0,1 мг з інтервалом між курсами в 1 міс. У крові тварин досліджували вміст тимічного сироваткового фактору (ТСФ, log) за допомогою методу Bach et al. (1973) та кортикостерону з використанням радіоімунологічного методу. У щурів також оцінювали масу та клітинність тимусу шляхом вилучення із органу всіх лімфоцитів та їх підрахунку в клітинній суспензії в камері Горяєва з використанням 0,1 % розчину трипанового синього.

Встановлено, що з віком функція тимусу не тільки послаблюється, але й порушується її ритм, проявом чого є зменшення різниці між денним та нічним вмістом ТСФ з 8 разів у дорослих тварин ( $3,88 \pm 0,71$  і  $7,00 \pm 0,35$ ) до 4 разів у старіючих та старих щурів (відповідно  $2,50 \pm 0,70$  та  $4,70 \pm 0,97$  і  $1,25 \pm 0,32$  та  $3,25 \pm 0,43$ ). У дорослих тварин маса та клітинність тимусу вночі в 2,5 рази ( $P < 0,05$ ) вищі, ніж вдень, і складають відповідно  $645,0 \pm 88,8$  мг та  $484,13 \pm 17,5 \cdot 10^6$ , а у старих ця різниця зменшується (в 1,5 рази,  $P > 0,05$ ). У дорослих щурів рівень кортикостерону вночі складав  $10,21 \pm 0,86$  мкг/л, що суттєво нижче його значень вдень -  $28,47 \pm 3,16$  мкг/л ( $P < 0,05$ ). У старих щурів вдень та вночі рівень кортикостерону вищий, ніж у дорослих тварин, і складає відповідно в мкг/л  $42,44 \pm 5,29$  та  $43,40 \pm 3,99$ , не відрізняючись при цьому суттєво між собою. Під впливом епіталаміну у старіючих та старих щурів вміст ТСФ підвищується як вдень, так і вночі та складає відповідно  $4,61 \pm 0,64$  та  $7,10 \pm 0,86$  і  $7,30 \pm 1,07$  та  $8,42 \pm 1,06$ . При цьому у старіючих тварин показники відрізняються між собою ( $P < 0,05$ ) і відповідають величинам у дорослих інтактних тварин. У старіючих тварин, що отримали епіталамін, маса та клітинність тимусу вночі вищі ( $P < 0,05$ ), ніж у контрольних щурів, і складають відповідно  $354,0 \pm 43,0$  мг та  $180,0 \pm 20,5 \cdot 10^6$ , але залишаються зниженими по відношенню до дорослих інтактних щурів. У старих тварин під впливом епіталаміну вміст кортикостерону вдень не змінюється, але вночі суттєво знижується до  $26,10 \pm 0,69$  мкг/л, не відрізняючись при цьому від середніх значень у дорослих щурів.

## Висновки

1. При старінні ритмічність ендокринної та цитокринної функції тимусу порушується і характеризується зниженням амплітуди нічного підвищення не тільки ТСФ в циркуляції, але й маси і клітинності органу.

2. У старих тварин, незалежно від часу доби, спостерігається підвищення вмісту кортикостерону у крові, а також відсутність різниці між значеннями показника вдень та вночі.

3. Епіталамін призводить до сповільнення формувань вікових змін біоритмічної активності функції тимусу та кори надниркових залоз у тварин.

## РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ЗА ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ В РЕГИОНЕ СЕВЕРО-ВОСТОЧНОЙ УКРАИНЫ

*Т.П.Левченко, Е.В.Чистякова, Т.К.Гура, Н.В.Мухина*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

В аспекте известного факта о росте сахарного диабета (СД) в экономически развитых странах, принявшим характер эпидемии, проанализирована распространенность СД в г.Харькове (типичном представителе региона) за период 1991-1997 гг. Изучены особенности его течения по материалам историй болезни (3672) больных из Северо-Восточной Украины, находившихся на лечении в это время в клинике УкрНИИФЭЗ. Обнаружено снижение распространенности СД как I ( $622,0 \pm 6,0$  и  $295,0 \pm 4,0$ ), так и II ( $2279,0 \pm 12,0$  и  $1562,0 \pm 10,0$ ) типов. В то же время отмечено достоверное увеличение за эти годы частоты СД, сочетающегося с тиреопатиями (3,8 % по сравнению с 0,96 % для СД I типа и 2,7 % против 0,53 % при СД II типа). При изучении особенностей течения СД были выделены стабильные, лабильные и торпидные (типа LADA) формы СД I типа, среди СД II типа – формы с дальнейшим развитием вторичной инсулинозависимости (ВИЗ) и стойкой инсулинонезависимости (СИНЗ).

Клинически в период манифестации отдельные формы СД отличались между собой характером развертывания клинической картины (острое, постепенное, бессимптомное начало), уровнем первоначальной гипергликемии, наличием кетоза и ком, а также возрастом больных и соотношением мужчин и женщин. При СД I типа острое начало заболевания регистрировалось в 70,0 % случаев (главным образом, стабильные и лабильные формы). У больных торпидными формами, как правило, отмечалось постепенное, а в 23 % наблюдений - бессимптомное начало. Выявлено достоверное отличие между формами СД I типа в частоте высокого уровня первоначальной гипергликемии (87,5%; 72,2% и 11,3%), наличия кетоза (35,0% и 51,0%) у больных стабильными и лабильными формами при отсутствии такового при торпидном течении СД. Влияние возрастного фактора на формирование особенностей СД I типа отмечено только при его лабильном течении. Больные до 30 лет в момент манифестации СД составили 90,4 % по сравнению с (53,3 и 50,0)% при других его формах. При этой форме СД I типа существенно чаще регистрировалось поражение нервной системы (гипогликемическая энцефалопатия, висцеральные и периферические полинейропатии). При СД II типа установлено преобладание женщин при ВИЗ по сравнению с СИНЗ (соответственно 83 % и 42 %,  $P < 0,05$ ), достоверно более частое бессимптомное начало заболевания у больных СИНЗ, чем ВИЗ (42% против 17%,  $P < 0,05$ ). В то же время отмечено существенно более частое развитие диабетических микроангиопатий при ВИЗ, чем при СИНЗ: ангиопатия нижних конечностей в 92% и 42%, соответственно,  $P < 0,01$ , ретинопатия - в 50% и 8%,  $P < 0,001$ .

Анализ материала в динамике наблюдения (1991-1997 гг.) показал изменение структуры СД за последние годы: возрастание среди СД I типа частоты его торпидных форм, а также достоверный рост среди СД I и II типов их сочетанных форм с тиреопатиями, главным образом, с аутоиммунным тиреоидитом. Особенности семиотики отдельных форм СД наряду с разработанными генетическими маркерами СД легли в основу создания диагностических комплексов прогнозирования лабильного течения СД и развития ВИЗ.

## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПО ПОВОДУ КРИПТОРХИЗМА

*Л.П.Левчук, Е.И.Плехова, А.В.Голобородько, М.К.Москалева, Б.В.Баншиков*

*Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, Харьков, Украина*

Целью исследования явилось изучение особенностей течения пубертата у мальчиков-подростков, оперированных в детском возрасте по поводу крипторхизма.

Проводилось исследование содержания в сыворотке крови гонадотропных гормонов, тестостерона и серотонина. Изучалась также суточная экскреция 17-кетостероидов, мелатонина, 5-оксииндолуксусной кислоты.

Установлено, что у большинства подростков ( $62,5 \pm 8,6\%$ ) половое созревание протекает без отклонений от физиологических норм. Приблизительно у трети мальчиков формируется задержка полового развития.

Выявлено, что у  $58,8 \pm 12,3\%$  подростков с нормальным половым развитием (I группа) уровень гонадотропных гормонов соответствовал возрастной норме и в среднем содержание ЛГ составило  $5,72 \pm 0,35$  мМЕ/мл, ФСГ -  $4,87 \pm 0,35$  мМЕ/мл. Андрогенная насыщенность организма также была в пределах возрастной нормы, концентрация Т -  $13,43 \pm 2,95$  нмоль/л, экскреция 17-КС -  $31,59 \pm 4,72$  мкмоль/сут. У остальных подростков ( $41,2 \pm 11,9\%$ ) этой группы содержание Т оказалось достаточно низким ( $3,35 \pm 2,10$  нмоль/л) на фоне повышенных уровней ЛГ и ФСГ или одного из них: ЛГ -  $12,91 \pm 1,40$  мМЕ/мл, ФСГ -  $10,35 \pm 1,42$  мМЕ /мл.

Вторую группу составили подростки, у которых в настоящее время диагностирована задержка полового развития. У большинства обследованных уровень Т оказался достоверно ниже, чем у здоровых сверстников (в среднем по группе уровень Т составил  $5,83 \pm 1,08$  нмоль/л,  $P < 0,05$ ), экскреция 17-КС также была достоверно снижена и составила  $15,69 \pm 3,71$  мкмоль/сут,  $P < 0,05$ . Следовательно, у подростков второй группы имелись нарушения андрогенной функции яичек на фоне изменений гонадотропной функции гипофиза, преимущественно была снижена продукция ЛГ (ЛГ -  $2,68 \pm 0,33$  мМЕ/мл, ФСГ -  $4,18 \pm 1,20$  мМЕ /мл).

При проведении сравнительного анализа показателей гонадотропной функции гипофиза и андрогенной насыщенности организма среди подростков, оперированных по поводу одно- или двустороннего крипторхизма, достоверных различий содержания ЛГ, ФСГ и Т не выявлено.

При анализе содержания индоламинов у обследованных подростков установлено, что в среднем по группе уровень серотонина составил  $0,847 \pm 0,115$  нмоль/мл, что значительно выше возрастной нормы. Показатели 5-ОИУК ( $17,78 \pm 3,41$  мкмоль/сут) и мелатонина ( $71,69 \pm 7,23$  нмоль/сут) соответствовали возрасту. Достоверных различий в этих показателях у подростков с одно- и двусторонним крипторхизмом не выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют о значительных нарушениях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у подростков, прооперированных в детском возрасте, даже при отсутствии клинических проявлений патологии полового созревания.

## РОЛЬ 5 $\alpha$ -ВІДНОВЛЕНИХ АНДРОГЕНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ПУБЕРТАТОГЕНЕЗУ

*Л.Б.Літвінова*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

На сьогодні немає єдиної думки відносно участі 5 $\alpha$ -відновлених андрогенів у регуляції пубертатогенезу у жіночому організмі.

Метою дослідження було визначення ролі 5 $\alpha$ -відновлених андрогенів у регуляції певних етапів пубертації у жіночому організмі. Робота виконувалась на самках шурів, у яких у препубертації (на 35-й день життя) моделювали різні рівні 5 $\alpha$ -відновлених андрогенів, шляхом введення інгібітору 5 $\alpha$ -редуктази (4-МА, 1 мг на щура) або дигідротестостерону (ДГТ, 7 мкг, 1 мг чи 5 мг на 100 г), 3 $\alpha$ - чи 3 $\beta$ -діолів (5 мг на 100 г) у олійному розчині. Контролем були самки, яким вводили 0,2 мл розчинника. У всіх тварин реєстрували час відкриття піхви (як зовнішня ознака початку пубертації) і першої овуляції, про яку судили за наявністю еструсу у вагінальних мазках.

Встановлено, що зниження концентрації ендогенних 5 $\alpha$ -відновлених андрогенів (після ін'єкції 4-МА) не впливало на час відкриття піхви (56,20 $\pm$ 3,25 діб проти 60,09 $\pm$ 3,09 діб у контролі), тобто зсув метаболізму тестостерону у бік ароматизації не стимулює початкову фазу пубертації. Не виявлено різниці у часі відкриття піхви у групах контрольних шурів і самок, яким вводили ДГТ у дозі 7 мкг (69,00 $\pm$ 5,54 діб). Збільшення дози андрогену до 1 мг або 5 мг сприяло дозозалежному прискоренню відкриття піхви (51,60 $\pm$ 2,59 діб і 41,31 $\pm$ 1,17 діб, відповідно). Це свідчить про стимулюючу дію ДГТ у високих концентраціях в ініціації початкового етапу пубертації. Подібний ефект (відкриття піхви на 43,14 $\pm$ 1,36 добу) встановлено в умовах призначення 3 $\alpha$ -діолу у дозі 5 мг, тоді як 3 $\beta$ -діол в аналогічній дозі не впливав на строки відкриття піхви (52,10 $\pm$ 5,09 діб). Отже, у регуляції початкової стадії статевого дозрівання має значення не тільки дія самого ДГТ, а й шляхи його метаболізму. Трансформація андрогену у 3 $\alpha$ -форму може підсилювати ефект свого попередника, тоді як перетворення андрогену у 3 $\beta$ -метаболіт нейтралізує дію ДГТ.

Перша овуляція у шурів з різними рівнями 5 $\alpha$ -відновлених андрогенів наставала у віці 60-65 діб, що не відрізнялось від показника у контрольних самок (71,39 $\pm$ 3,13 діб). Звертає увагу той факт, що термін між початком та завершенням пубертації у всіх самок з підвищеними рівнями ДГТ чи діолів не відрізнявся від такого у контролі (12,00 $\pm$ 2,27 діб). Отже, стимуляція відкриття піхви не супроводжувалась прискоренням настання овуляції. Нестача цих андрогенів, навпаки, приводила до вкорочування на 51,2 % (P<0,05) інтервалу між початком і завершенням пубертації (5,86 $\pm$ 2,26 діб), тобто прискорювалось настання овуляції.

Таким чином, в індукції початкової фази (відкриття піхви) статевого дозрівання важливе значення мають 5 $\alpha$ -відновлені андрогени (ДГТ і 3 $\alpha$ -діол) у достатньо великих концентраціях, тоді як на фінальних стадіях пубертації - встановленні позитивного зворотнього зв'язку у системі гонади-гіпофіз і овуляції, провідна роль належить естрогенам. Андрогени гальмують цей процес.

## СТАН ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ПОЄДНАНИМИ ФОРМАМИ НЕПЛІДНОСТІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ ВОБЕНЗИМОМ

*І.Г.Лукомська, А.Г.Корнацька, О.О.Яковлев, З.В.Близнюк*

*Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, Київ, Україна*

Метою досліджень було вивчення стану гіпофізарно-тиреоїдної системи у жінок з поєднаними формами неплідності при застосуванні ензимного препарату вобензим в комплексі фармакотерапії.

Обстежено 90 жінок з порушеннями репродуктивної функції: серед них 30 пацієнок з синдромом склерополікістозних яєчників та хронічним сальпінгітом; 30 - із ендометріозом або аденоміозом матки та хронічним сальпінгітом; 30 жінок - з фіброміомою матки, ускладненою запальними процесами геніталій. Контрольну групу склали 28 здорових жінок репродуктивного віку.

Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи оцінювали за вмістом тиреотропіну (ТТГ), трийодтироніну ( $T_3$ ) та тироксину ( $T_4$ ) в сироватці крові пацієнок за допомогою радіоімунологічних та флуоролюмінісцентних методів з використанням стандартних тест-систем.

Вивчення гормонопродукуючої функції щитовидної залози у жінок з поєднаними формами неплідності дозволило встановити наявність статистично вірогідної гіпотироксинемії протягом всього менструального циклу ( $P < 0,05$ ). При цьому підвищення рівня  $T_4$  було статистично вірогідним лише у пацієнок з фіброміомою матки, ускладненою запальними процесами геніталій ( $P < 0,05$ ). Аналіз концентрації  $T_3$  засвідчив її вірогідне зниження ( $P < 0,05$ ) у жінок всіх обстежених груп на тлі значних коливань цього показника протягом менструального циклу.

В результаті проведеної патогенетичної фармакотерапії із застосуванням ензимного препарату вобензим відмічено позитивну динаміку рівнів ТТГ в групах пацієнок з ендометріозом, аденоміозом або фіброміомою матки, поєднаних із запальними процесами геніталій як в порівнянні з базальними рівнями цього гормону до лікування ( $P < 0,05$ ), так і в порівнянні з рівнем ТТГ в групі пацієнок з синдромом склерополікістозних яєчників ( $P < 0,05$ ). Спостерігалась також певна нормалізація гормонопродукуючої функції щитовидної залози в результаті проведеного лікування, про що свідчить значне підвищення абсолютних значень показників вмісту  $T_4$  та  $T_3$  у пацієнок з ендометріозом, аденоміозом та фіброміомою матки, які ускладнювались хронічним сальпінгітом.

Таким чином, одержані дані засвідчили певну нормалізацію функції гіпофізарно-тиреоїдної системи у пацієнок з поєднаними формами неплідності після застосування системної ензимотерапії.

## ТЕСТОСТЕРОН-ЭСТРАДИОЛОВЫЕ СООТНОШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

*Л.П. Любимова, М.С. Бирюкова, Т.Л. Архипкина*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Пременопауза – это первая фаза климактерия, периода жизни женщин от начала снижения функции яичников до полного прекращения менструации. Симптоматический комплекс, осложняющий течение климактерия, расценивается как климактерический синдром и одной из теорий его патогенеза является дефицит эстрогенов.

В настоящей работе мы изучили функцию яичников в начальном периоде угасания репродуктивной системы. Обследованы 36 женщин, средний возраст которых составил  $45,3 \pm 4,6$  лет. Все женщины в прошлом имели нормальные менструальную и генеративную функции. У всех больных отмечался климактерический синдром средней тяжести (классификация Е.М. Вихляевой) – у 19 наблюдались до 10-12 "приливов" в сутки, у 12 – головокружения; головные боли и артериальная гипертензия отмечены у 16, симпатико-адреналовые кризы – у 7, ухудшение общего состояния со снижением работоспособности – у 25 женщин. 32 больные отмечали удлинение менструальных циклов от 50 до 90 дней. У 8 женщин опсоменорея чередовалась с маточными кровотечениями, в связи с чем им произведено лечебно-диагностическое выскабливание полости матки. Данные гистологического исследования свидетельствовали о наличии железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. Результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований исключили наличие патологии, связанной с гормонально-продуцирующими образованиями.

Всем женщинам проведено исследование пролактина, кортизола, тестостерона, эстрадиола, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в плазме крови радиоиммуно-логическими методами.

В результате полученных данных не выявлено достоверных различий в содержании пролактина ( $298,5 \pm 60,1$  мЕД/л) и кортизола ( $381,4 \pm 28,3$  нмоль/л) по сравнению с показателями у женщин репродуктивного возраста ( $296,0 \pm 42,1$  мЕД/л и  $348,9 \pm 26,5$  нмоль/л, соответственно). Состояние активности яичников варьировало в широком диапазоне – от овуляторных циклов до эпизодов выключения функции яичников по постменопаузальному типу, в связи с чем нами получены противоречивые данные о секреции гипофизарных гормонов. Однако соотношение ЛГ/ФСГ у обследованных женщин было более единицы, что свидетельствует об умеренном эстрогенном дефиците. Уровень эстрадиола в плазме крови ( $0,23 \pm 0,06$  нмоль/л) достоверно не отличался от показателей контрольной группы ( $0,29 \pm 0,02$  нмоль/л). В то же время отмечено повышение концентрации тестостерона ( $2,4 \pm 0,2$  нмоль/л при  $1,9 \pm 0,2$  нмоль/л у здоровых женщин,  $P < 0,1$ ). Данные изменения привели к значительному увеличению тестостерон-эстрадиолового коэффициента ( $18,3 \pm 2,9$  против  $6,5 \pm 0,9$  у женщин контрольной группы,  $P < 0,001$ ).

Таким образом, нами установлено, что у женщин в пременопаузе климактерический синдром может быть обусловлен не только снижением уровня эстрогенов, но и нарушением тестостерон-эстрадиоловых соотношений, приводящих к относительной гипоестрогении.

## ТРАНСПЛАНТАЦІЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ В ЛІКУВАННІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

*І.О.Лях*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Трансплантація тканини щитовидної залози (ЩЗ) є ефективним методом корекції тиреоїдної гормональної недостатності, особливо післяопераційної. Відомо, що гіпотиреоз виникає у 34-58 % хворих після хірургічного лікування захворювань ЩЗ.

У клініці розроблено і впроваджено у практику метод трансплантації кріоконсервованої (-196 °С) тканини ЩЗ з метою лікування післяопераційного гіпотиреозу (авторське свідоцтво № 935050). Видано інформаційний лист № 6 від 08.07.92 р. Метод застосовано у 30 хворих з післяопераційним гіпотиреозом середньої тяжкості, оперованих з приводу дифузного токсичного зобу. Донорами тиреоїдної тканини були хворі дифузним токсичним зобом, оперовані в клініці. Це хворі молодого віку, без супутніх захворювань, з негативними реакціями на СНІД-інфекцію, сифіліс та вірусний гепатит. Проводилось типування донорів за групами крові (АВО), резус- фактором та за лейкоцитарною системою HLA для повного імунологічного підбору пар донор-реципієнт. Імплантація фрагментів ЩЗ вагою 10-12 г проводилась у жирову підшкірну клітковину передньої черевної стінки.

З метою вивчення ефективності розробленого методу вивчено вміст тиреоїдних гормонів – трийодтироніну (Т<sub>3</sub>) і тироксину (Т<sub>4</sub>), тиреотропіну у плазмі крові хворих до та після алотрансплантації, вміст антитіл до тиреоглобуліну та мікросомального антигену, накопичення <sup>131</sup>I у трансплантаті.

До операції встановлено низький вміст у крові Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub>, відповідно, 0,85±0,05 нмоль/л та 41,20±2,81 нмоль/л і значне збільшення концентрації тиреотропіну - 20,4±2,9 мМЕ/л. Антитіла до тиреоглобуліну виявлені у 35 % хворих, до мікросомального антигену - у 30 %.

Після алотрансплантації кріоконсервованої ЩЗ вже через 14 діб відмічено значне підвищення тиреоїдних гормонів до межі нормальних значень, зниження рівня тиреотропіну. Ця позитивна динаміка відмічалась протягом одного року після трансплантації. Не відмічено зростання після операції циркулюючих імуноглобулінів. Алотрансплантат накопичував <sup>131</sup>I з 14 доби після операції. Тенденції до згасання накопичення <sup>131</sup>I в трансплантаті не відмічено протягом всього строку нагляду. Це дозволило не призначати хворим прийом замісної тиреоїдної терапії на строк 6-12 міс.

Отже, алотрансплантація ЩЗ призводить до нормалізації гормонального стану хворих з післяопераційним гіпотиреозом. Простежена життєздатність трансплантату протягом одного року після операції. Це дає змогу рекомендувати метод для лікування післяопераційного гіпотиреозу як альтернативу замісній тиреоїдній гормональній терапії.

## ВЛИЯНИЕ КОРМЛЕНИЯ ТРИПТОФАНОМ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СТАРЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СИТУАЦИОННОГО СТРЕССА

*С.А. Мигован, Н.С.Верхратский*

*Институт геронтологии АМН Украины, Киев, Украина*

Поскольку эндокринные сдвиги, возникающие при стрессовых ситуациях, обусловлены изменениями медиаторного обмена, в том числе и серотонинового, а в старости повышается роль серотонинергических влияний, в настоящей работе была предпринята попытка изучить влияние повышения образования серотонина путем скармливания его предшественника триптофана на гормональный статус и адаптационные способности крыс в условиях хронического ситуационного стресса (ХСС).

В опытах на крысах-самцах линии Вистар, в возрасте 17 мес, исследовали влияние кормления триптофаном (200 мг/сут) на уровень 11-ОКС, инсулина, тестостерона и длительность удерживания на плоскости (ДУНП) под углом 90° в условиях ХСС (1 мес, нерегулярный режим питания, нарушение естественного режима освещения, периодическая водная депривация, перенаселенность жилых клеток и смена состава животных в клетках). Контрольные и стрессированные крысы были подразделены на две подгруппы. Животных первой подгруппы содержали на стандартном пищевом рационе, крысы второй подгруппы дополнительно получали триптофан в вышеуказанной дозе в течение 1 мес. Гормоны определяли в плазме крови радиоиммунологическим и флуорометрическим (11-ОКС) методами.

Концентрация 11-ОКС в плазме крови (в нмоль/л) у контрольных крыс составила при обычном рационе  $617 \pm 43$ , при кормлении триптофаном —  $684 \pm 75$ , после 1 мес пребывания в условиях ХСС —  $569 \pm 69$  и  $690 \pm 90$ , соответственно. Концентрация инсулина в плазме крови (в пмоль/л) у контрольных крыс составляла при обычном рационе  $191 \pm 16$ , при кормлении триптофаном —  $260 \pm 23$ , а после ХСС —  $219 \pm 18$  и  $241 \pm 30$ , соответственно. Концентрация тестостерона в плазме крови (в нмоль/л) у контрольных крыс составляла при обычном рационе  $6,0 \pm 0,5$ , при кормлении триптофаном —  $7,1 \pm 0,7$ . После ХСС концентрация тестостерона составила  $2,1 \pm 0,5$  и  $13,2 \pm 4,3$ , соответственно. ДУНП через 1 мес по сравнению с исходной уменьшилась у контрольных крыс, находившихся на обычном рационе, на  $1,7 \pm 2,7$  мин, при кормлении триптофаном — на  $5,4 \pm 5,2$  мин. После пребывания в условиях ХСС отмечено уменьшение ДУНП на  $3,3 \pm 1,2$  мин, тогда как при кормлении триптофаном она увеличилась на  $17,8 \pm 11,6$  мин.

Таким образом, содержание крыс в условиях хронического ситуационного стресса в течение 1 мес снижает уровень тестостерона в плазме крови крыс. Кормление триптофаном в течение 1 мес повышало уровень инсулина и тестостерона в плазме крови в нормальных условиях и при стрессе, а также повышало адаптационные возможности организма животных в условиях хронического ситуационного стресса.

## ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПРОТЕИНКИНАЗ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

*А.С.Микоша*

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

Связывание агонистов с рецепторами и последующий перенос сигналов в клетках эндокринных желез представляет собой важный компонент регуляторного действия агонистов. Перенос сигналов кортикотропина, ангиотензина II, ионов  $K^+$ , пролактина, дофамина и других потенциальных агонистов предполагает участие различных мессенджерных систем, однако природа и взаимодействие этих систем исследованы совершенно недостаточно.

Центральным компонентом переноса стероидогенного сигнала кортикотропина является протеинкиназа А. Ее активация осуществляется с участием циклической АМФ. Гораздо менее исследовано значение протеинкиназы (ПК) С в переносе сигналов агонистов.

Нами исследовано участие этой серин-треониновой протеинкиназы в реализации воздействия ионов  $K^+$  и пролактина на функцию адренокортикоцитов. Инкубация срезов надпочечников морских свинок активизировала протеинкиназу цитозоля и микросомальной фракции. Более того, активация фермента *in vitro* наблюдалась при инкубации изолированной ядерной фракции с пролактином, но не с кортикотропином. Сходный эффект воспроизводится активатором ПК С – форболовым эфиром. Существенно отметить, что ни стауроспорин, ни ионы лития не предупреждали активацию пролактином ПК С в ядрах. Это может быть связано с экспрессией в ядре нетипичных изоформ ПК С.

Важную роль, ранее совершенно не исследованную, очевидно, играет ПК С в активации синтеза альдостерона ионами  $K^+$ . В результате увеличения концентрации  $K^+$  в инкубационной среде возрастает образование альдостерона и активируется мембраносвязанная ПК С. Добавление в среду хлористого лития полностью предупреждает транслокацию ПК С, активность которой увеличивается в цитозоле, и повышение синтеза альдостерона при повышении концентрации  $K^+$ . В литературе имеются данные об активации двух изозимов ПК С ангиотензином II. Анализ экспрессии изозимов ПК С в ткани надпочечников человека, удаленной при патологии разного типа, позволяет предполагать повышение активности фермента при злокачественных опухолях надпочечников.

Полученные данные позволяют считать, что перенос функциональных и пролиферационных сигналов осуществляется разными типами протеинкиназ, но их «переговоры» играют очень важную роль в процессе мессенджирования.

# ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ГАМК-ЕРГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПЕРЕБІГ ГОРМОНАЛЬНО-МЕДІАТОРНОЇ РЕАКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ НА СТРЕС ЗА УМОВ НОРМИ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АДРЕНАЛЕКТОМІЇ

*Т.М.Мишуліна, В.Я.Копоненко, О.В.Калініченко*

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

Метою дослідження було вивчення впливу деяких ГАМК-ергічних препаратів на концентрацію катехоламінів у надниркових залозах та крові, а також рівень кортикостероїдів (11-ОКС) у крові стресованих щурів. Досліди проведені на самцях щурів лінії Вістар масою 170-200 г (у кожній групі по 7-9 тварин). Баклофен (агоніст ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів) та ГАМК-таурин (дипептид, що складається з двох гальмівних медіаторів, які беруть участь у регуляції функції системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз) вводили внутрішньоочеревно у дозі 1 мг на 100 г маси тіла за 30 хв до початку стресування тварин (плавання протягом 30 хв). У інтактних щурів ці препарати повністю попереджували стресорне підвищення (на 54 %) секреції адреналіну у кров, крім того баклофен проявляв аналогічний ефект на вивільнення 11-ОКС. Введення баклофену також спричинювало зменшення рівня ДОФА та дофаміну у крові (на 51 та 37 %, відповідно), а введення ГАМК-таурину - підвищення концентрації останнього у надниркових залозах (на 25 %).

На тлі різкого (на 60 %) зменшення рівня 11-ОКС у щурів із фармакологічною адреналектомією (ФАЕ, декапітація тварин через 5-6 дів після припинення ін'єкцій гідрокортизону у дозі 35 мг/кг маси тіла, які проводили протягом 7-10 дів) спостерігали підвищення концентрації дофаміну (на 77 та 126 %, відповідно) у тканині надниркових залоз та зменшення вмісту останнього у крові (на 36 %). Стресування таких тварин виявляло збереження гормональної реакції кори, але не мозкового шару надниркових залоз: рівень 11-ОКС у крові щурів підвищувався внаслідок стресу (на 59 %), а адреналіну - не змінювався. За цих умов мало місце також зниження рівня норадреналіну та дофаміну у крові (на 42 та 23 %, відповідно) без суттєвих змін їх концентрації у тканині надниркових залоз. Введення баклофену до плавання щуром із ФАЕ, так як і у інтактних, запобігало розвитку стресорної відповіді кори надниркових залоз, а також перешкоджало стресорному зниженню рівня норадреналіну та дофаміну. Введення ГАМК-таурину перед стресуванням щурів мало за напрямком аналогічний ефект, проте підвищення рівня катехоламінів у крові було значно вищим (на 138 та 123 % відповідно норадреналін та дофамін), ніж під впливом баклофену (на 35 та 51 %), одночасно із зменшенням їх концентрації у тканині надниркових залоз (на 40 та 43 %). Вміст адреналіну та ДОФА за умов стресу після введення ГАМК-ергічних препаратів щуром із ФАЕ не зазнавав суттєвих змін.

Отже, баклофен та ГАМК-таурин виявляють різну за характером дію на розвиток стресорної гормонально-медіаторної відповіді мозкового шару надниркових залоз у інтактних щурів та тварин із ФАЕ, що може бути пов'язано із порушенням внаслідок гормонального впливу базального обміну та секреції катехоламінів у надниркових залозах. Крім того, важливими є зміни стану ГАМК-ергічної системи, бо за умов ФАЕ спостерігали різке підвищення рецептування ГАМК плазматичними мембранами надниркових залоз щурів. В той же час дія баклофену на гормональну відповідь кори надниркових залоз на стрес щурів із ФАЕ зберігалася.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

*Т.А. Начетова*

*Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, Харьков, Украина*

Целью настоящего исследования явилось изучение результатов лечения задержки полового развития (ЗПР) у девочек-подростков в зависимости от наследственной предрасположенности к данной патологии, являющейся одной из наиболее распространенных эндокринопатий в период пубертата.

Под наблюдением находились 32 девочки-подростка с ЗПР, у 23 из которых ЗПР была наследственно-конституционального генеза, у 9 – связана с экстрагенитальной патологией или активными занятиями спортом. Диагноз ЗПР устанавливался при отсутствии менархе к 15 годам, отставании темпов развития вторичных половых признаков не менее, чем на 2 года. Пациенткам с ЗПР в условиях отделения гинекологии УкрНИИОЗДП проводили первичный курс неспецифической общеукрепляющей терапии, затем назначались реабилитационные курсы. Комплекс неспецифической общестимулирующей терапии включал витамины Е, С, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевую, глутаминовую, липоевую кислоты, апилак, биостимуляторы, десенсибилизирующие средства, ЛФК, а также физиотерапевтические процедуры (грязевые аппликации, электрофорез гумизоля и др.). У девушек 16-17 лет проводилось включение комплексной гормональной терапии (пятидневного курса кломифена). При отсутствии эффекта через полгода (в зависимости от возраста больных, но не ранее 15 лет) назначали лечение синтетическими аналогами женских половых гормонов. У всех больных был собран катамнез (от 6 до 18 мес), проанализированы родословные и проведен дерматоглифический анализ (по Н. Cummins, Ch. Midlo) по 43 дерматоглифическим показателям на обеих руках. Группу контроля составили дерматоглифы 45 здоровых девочек-подростков. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

При анализе родословных было установлено, что одним из неблагоприятных факторов в возникновении резистентности к проводимой терапии было наличие указания на ЗПР у отцов и братьев пробандов.

Дерматоглифические показатели у девочек-подростков с ЗПР наследственно-конституционального генеза по сравнению со здоровыми сверстницами имели статистически значимые следующие особенности – увеличение расстояний ct, bt, dt, at на обеих руках. Дерматоглифические показатели у девушек с ЗПР, обусловленной экстрагенитальной патологией или активными занятиями спортом, не отличались от дерматоглифов здоровых сверстниц. Вместе с тем нерегулярный менструальный цикл устанавливался у них в 4,1 раза чаще, чем у девушек-подростков с ЗПР наследственно-конституционального генеза.

Следовательно, выявленные генеалогические особенности и дерматоглифические показатели в качестве генетических маркеров могут быть использованы для прогноза возникновения резистентности к лечению при ЗПР у девочек-подростков, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении и реабилитационной терапии по предупреждению нарушений репродуктивной функции женщин.

# ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ МЕРКАЗОЛИЛА, НА СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

*М. В. Небожина*

*Институт геронтологии АМН Украины, Киев, Украина*

Целью исследования явилось изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также состояния системы антиоксидантной защиты в ткани печени в условиях рентгеновского облучения (R-облучения) в сублетальных дозах и влияния на эти процессы препарата тиреостатического действия мерказолила.

Эксперимент проведен на крысах-самцах линии Вистар в возрасте 4-6 мес. Мерказолил вводили с питьевой водой в течение 14 сут из расчета 10 мг/кг массы тела. Сразу же после окончания моделирования гипотиреоза животных облучали на рентгеновском аппарате РУМ-17 в дозе 800 Р. Через 1, 3 и 8 сут после облучения в гомогенате печени определяли уровень малонового диальдегида (МДА) и активность глутатионпероксидазы (ГПО).

После R-облучения интактных животных уровень МДА в гомогенате печени повышался к 1 сут на 37%, к 3 сут - на 79%; через 8 сут отмечалось его восстановление до исходных величин. Активность ГПО на 1 сут после облучения эутиреоидных животных не отличалась от исходного значения, на 3 сут достоверно повышалась на 52% и на 8 сут снижалась на 22% по сравнению с ее уровнем у необлученных животных.

Введение мерказолила вызывало тенденцию к снижению уровня МДА. Активность ГПО в гомогенате ткани печени под воздействием мерказолила не изменялась.

R-облучение не вызывало достоверных изменений в содержании вторичных продуктов свободнорадикального окисления и активности антиоксидантных ферментов у животных, получавших мерказолил. Во все сроки исследования у облученных животных с гипотиреозом уровень МДА в ткани печени был достоверно ниже соответствующего показателя облученных эутиреоидных животных. На 1 и 3 сут после облучения животных с гипотиреозом активность ГПО в гомогенате печени достоверно не отличалась, а на 3 и 8 сут была достоверно выше соответствующих показателей у облученных эутиреоидных животных.

Таким образом, введение мерказолила препятствовало изменениям в системе ПОЛ в ткани печени, вызванным однократным тотальным R-облучением в сублетальной дозе. Этот эффект мог быть обусловлен как непосредственными антиоксидантными свойствами данного препарата, связанными с наличием в его структуре тиоловой группы, так и снижением интенсивности митохондриального окисления (основного источника образования свободных радикалов в тканях) вследствие развившегося гипотиреоза.

## ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЙ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НА ІНСУЛІНОВУ ГІПОГЛІКЕМІЮ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

*О.П.Нещерет, І.В.Гончар, Н.В.Охріменко, А.І.Хомазюк*

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

Метою дослідження було вивчення впливу інсуліну на вінцевий кровообіг, функцію серця та системний кровообіг при експериментальному цукровому діабеті. Досліди виконані на алоксановій та алоксаново-стероїдній моделях цукрового діабету, спонтанному цукровому діабеті та при хірургічному видаленні підшлункової залози у собак. На наркотизованих тваринах застосовані катетеризація, екстракорпоральна перфузія огинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризація та постійний дренаж вінцевого синусу, а також реєстрація серцевого викиду, електрокардіограми,  $dP/dt_{\max}$ , артеріального тиску, опору вінцевих судин, тиску в правому та лівому шлуночках, насичення киснем крові з вінцевого синусу та ін.

Внутрішньовенне введення інсуліну (0,1-1,0 МО/кг) здоровим тваринам в більшості дослідів викликало послаблення скоротливої функції серця та зменшення споживання кисню міокардом, зниження артеріального тиску та частоти скорочень серця. Ці кардіогемодинамічні ефекти інсуліну обумовлені контррегуляторною активацією холінергічних механізмів та зниженням адренергічної стимуляції функції серця на тлі значної системної активації симпатичної нервової системи, яка оцінювалась за збільшенням секреції катехоламінів. Послаблення скоротливої функції серця у здорових тварин не обумовлено недостатністю енергетичного забезпечення міокарда.

В дослідях на тваринах з експериментальним цукровим діабетом, на відміну від здорових тварин, спрямованість реакцій кровообігу та їх виразність залежали від тяжкості перебігу діабету. У тварин з помірним підвищенням глікемії (7-12 ммоль/л) в окремих дослідях ефекторна структура реакцій кровообігу не відрізнялась від такої у здорових тварин. Однак в значній частині дослідів уже протягом 5-15 хв після введення інсуліну спостерігали виразне підвищення скоротливої функції серця, артеріального тиску та опору вінцевих і периферичних судин. При тяжкому перебігу цукрового діабету (глікемія понад 12 ммоль/л) введення інсуліну в більшості дослідів спричиняло переважно підвищення скоротливої функції серця, загального периферичного опору та артеріального тиску. В цих дослідях від'ємний хронотропний ефект був повністю відсутній, а споживання кисню міокардом значно зростало. Перебудова кардіогемодинамічних реакцій на гіпоглікемію при діабеті є наслідком пригнічення холінергічних механізмів регуляції функції серця і судин, а також порушень фізіологічних регуляторних взаємовідносин між рівнем функціональної активності міокарда та його енергопостачанням у зв'язку із значним обмеженням фізіологічних механізмів зменшення інсуліном  $\beta$ -адренергічної реактивності серця та його потреби в кисні та енергетичних субстратах.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що корекція гіпоглікемії та лікування метаболічних порушень цукрового діабету повинні проводитись з урахуванням особливостей дії інсуліну на адренергічні та холінергічні механізми регуляції функції серця та судин.

## МЕТАБОЛИЗМ ГЕМА И ГЕМОПРОТЕИНОВ ПРИ ДИТИЗОНОВОМ ДИАБЕТЕ У КРОЛИКОВ

*И.В.Никитченко, Т.В.Баранник, О.А.Сокол, О.В.Иванова, А.И.Гладких, П.А.Калиман*

*Харьковский государственный университет, Харьков, Украина*

Целью настоящей работы было исследование активности ключевых ферментов метаболизма гема в печени и содержания гема в сыворотке крови кроликов породы Шиншилла с массой тела 2,5-3 кг при абсолютной инсулиновой недостаточности через 7 дней после введения дитизона (35 мг/кг, внутривенно). Активность ключевого фермента биосинтеза гема ( $\delta$ -аминолевулинатсинтазы) измеряли колориметрически в гомогенате печени. Активность ключевого фермента деградации гема (гемоксигеназы) измеряли спектрофотометрически в постмитохондриальной фракции печени. Содержание гема в сыворотке крови определяли спектрофотометрически по поглощению в области 380-450 нм. Параллельно определялись содержание глюкозы и инсулина в крови, содержание диеновых конъюгатов и МДА в печени и сыворотке крови.

Установлено, что у диабетических кроликов содержание глюкозы в крови составляло  $24 \pm 2,9$  ммоль/л против  $4,73 \pm 0,21$  ммоль/л в контроле. Уровень инсулина при этом снижался до  $102 \pm 11,2$  пмоль/л против  $239 \pm 11,2$  пмоль/л в контроле. Как в печени, так и в сыворотке крови отмечено повышение содержания диеновых конъюгатов (печень:  $31,5 \pm 1,8$  мкмоль/г ткани против  $24,1 \pm 1,7$  в контроле, сыворотка крови -  $0,41 \pm 0,02$  мкмоль/мл против  $0,28 \pm 0,03$  в контроле) и МДА (печень:  $138,4 \pm 13,2$  мкмоль/г ткани против  $105,1 \pm 5,5$  в контроле, сыворотка крови -  $1,37 \pm 0,32$  мкмоль/мл против  $0,63 \pm 0,02$  в контроле). Полученные данные свидетельствуют об усилении свободнорадикального окисления при диабете и развитии оксидативного стресса.

Активность ключевого фермента биосинтеза гема  $\delta$ -аминолевулинатсинтазы в печени диабетических кроликов значительно снижалась ( $28,7 \pm 3,8$  пмоль АЛК/мг белка за 1 ч против  $63,4 \pm 4,4$  в контроле). Активность гемоксигеназы не отличалась от уровня контроля ( $14,1 \pm 2,9$  пмоль билирубина/ мг белка за 1 мин против  $10,1 \pm 1,7$  в контроле). Снижение скорости биосинтеза гема может явиться следствием увеличения концентрации цАМФ, нарушения углеводного обмена и накопления глюкозы, а также следствием снижения концентрации одного из субстратов реакции – сукцинил-КоА в условиях нарушения усвоения глюкозы. Отсутствие индукции гемоксигеназы при диабете, в то время как при оксидативном стрессе активность данного стрессорного белка, как правило, значительно возрастает, может быть также обусловлено накоплением цАМФ, оказывающего ингибирующее действие на фермент. В сыворотке крови наблюдалось снижение содержания гема и гемопротеинов ( $0,025 \pm 0,003$   $\Delta$ А/мг белка против  $0,060 \pm 0,003$  в контроле), что может быть одним из следствий низкой скорости биосинтеза гема и гемопротеинов при диабете.

Ингибирование биосинтеза гема и отсутствие индукции гемоксигеназы предотвращают накопление в клетке продуктов деградации гема – СО и билирубина, которые проявляют, соответственно, регуляторные и антиоксидантные свойства. Низкая скорость образования продуктов гемоксигеназной реакции и синтеза гемопротеинов, которые участвуют в адаптации метаболизма, могут явиться одним из важных факторов, способствующих развитию оксидативного стресса и проявлению осложнений, характерных для инсулинзависимого сахарного диабета.

## ВЛИЯНИЕ СТРЕССА ЛАКТИРУЮЩИХ МАТЕРЕЙ НА СОМАТОПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМКОВ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

*П.А. Никитин*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Целью настоящего экспериментального исследования являлось изучение ближайших и отдаленных последствий стрессирования лактирующей матери для соматополового развития потомков.

Стресс у крыс самок вызывали высаживанием их в ячейки, ограничивающие способность животных к активному передвижению, со 2-го по 20-й день после родов. Время ежедневной гипокинезии составляло 2 ч. Крысята стрессированных матерей наблюдались на протяжении 5 мес.

Установлено, что у потомков стрессированных матерей наблюдались изменения в физическом и половом развитии, а также в некоторых показателях репродуктивной функции. Из изученных показателей физического развития только по времени прорезывания зубов животные опытных групп не отличались от контрольных. Отлипание ушек у опытных крысят обоего пола задерживалось до  $4,0 \pm 0,1$  сут по сравнению с  $3,4 \pm 0,06$  сут в контроле ( $P < 0,001$ ). Аналогично этому отмечалось и запаздывание открытия глаз: на  $16,8 \pm 0,1$  сут в опыте против  $16,4 \pm 0,1$  сут в контроле ( $P < 0,02$ ). По массе тела у потомков женского пола не отмечалось достоверных отклонений по сравнению с контролем, тогда как у потомков мужского пола на 5-25 сут масса тела была ниже, чем у контрольных самцов на 8 - 13 % ( $P < 0,05$ ). Противоположная направленность изменений наблюдалась в показателях, характеризующих половое созревание опытных животных. У мужских потомков, стрессированных во время лактации матерей, наблюдалась тенденция к запаздыванию опущения яичек ( $22,3 \pm 0,5$  сут) относительно контрольных животных ( $21,2 \pm 0,3$  сут,  $P < 0,1$ ). В то же время у женского потомства, напротив, открытие влагалища, характеризующее наступление пубертата, произошло раньше: на  $42,2 \pm 1,5$  сут против  $54,2 \pm 2,8$  сут жизни в контроле ( $P < 0,001$ ). Первая овуляция у опытных самок также наступила раньше ( $52,0 \pm 2,6$  сут), чем у контрольных крыс ( $68,8 \pm 2,6$  сут,  $P < 0,01$ ). При этом в структуре эстрального цикла и его продолжительности у опытных самок изменений не выявлено.

После достижения половой зрелости у животных обоего пола в парном тесте изучался характер полового поведения. У женского потомства процептивное и лордозное поведение не изменилось. У потомства мужского пола выявлены признаки повышения сексуальной активности. Это проявилось в увеличении суммарного количества интромиссий и эякуляций за тест (15 мин):  $16,4 \pm 1,3$  у опытных и  $12,2 \pm 1,3$  у контрольных самцов. Латентный период эякуляции, напротив, сократился до  $199 \pm 22$  с против  $353 \pm 35$  с. Указанные изменения могли быть вызваны сдвигами в ЦНС нейротрансмиттеров, координирующих половую активность, а также нарушением центральной и периферической обеспеченности элементов копуляторного поведения половыми гормонами, в частности, андрогенами.

Выполненные эксперименты подтверждают, что последствия стресса в период лактации матери не являются безразличными для вскармливаемых ею потомков, что подтверждает необходимость предохранения от стресса как матери, так и сосунков, особенно потомков мужского пола.

## ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*В.М.Николаева, И.К.Жемерова*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков; Научный центр "Экос" Украинской экологической академии наук, Харьков, Украина*

Целью исследования явилось установление связи между распространенностью болезней эндокринных органов среди жителей отдельных административно-хозяйственных регионов и особенностями экологической обстановки в этих местностях.

Для достижения поставленной цели был собран и проанализирован многолетний статистический материал, отражающий частоту и характер эндокринных заболеваний в различных районах Харьковской области, в сопоставлении с техногенными и природными характеристиками этих районов. Были разработаны карты распространенности эндокринопатий, загрязненности поверхностных вод, атмосферы, состояния почв и экологической ситуации в области. Использовались математико-статистические, картографические методы, методы анализа картографического материала.

Установлено, что заболевания эндокринной системы в области составляют 1-1,5% от общего числа заболеваний населения и имеют отчетливую тенденцию к росту. Самым распространенным среди них является сахарный диабет. Это заболевание наиболее часто встречается в районах, где техногенное воздействие, влияющее на качество воды, загрязняющее атмосферу и почву, сочетается с рядом неблагоприятных природных факторов (эрозия и засоление почв, пыльные бури, дегумификация). В 10 из 27 районов Харьковской области, где указанный комплекс неблагоприятных воздействий на окружающую среду наиболее выражен, заболеваемость сахарным диабетом среди взрослого населения составляет более 25 человек на 1000 населения (Изюмский, Красноградский районы) или 20-25 человек на 1000 (Змиевской, Богодуховский, Чугуевский, Харьковский, Шевченковский, Золочевский, Балаклеевский и Купянский районы).

Что касается заболеваний щитовидной железы, то в последние годы увеличение частоты патологии сопровождается изменениями в ее структуре, в частности, возросло количество больных аутоиммунным тиреоидитом и в значительном проценте случаев отмечается диффузное увеличение щитовидной железы I, I<sup>b</sup> и 2-й степеней. Повышенная заболеваемость щитовидной железой наблюдается в районах, в которых отмечаются наиболее сложные почвенные и геологические проблемы (засоление, выход меловых отложений на поверхность и в водоносные горизонты, выход соляных куполов, эрозийные процессы), влияющие на качество воды и содержание микроэлементов в почвах. Так, в Красноградском, Купянском, Шевченковском, Лозовском и Золочевском районах заболеваемость среди взрослого населения составляет более 8 человек на 1000 жителей; в Первомайском, Балаклеевском, Изюмском и Богодуховском районах - 6-8 человек.

Таким образом, наши исследования показали, что частота возникновения и структура эндокринопатий в районах Харьковской области отражает характер и степень дестабилизации экологической обстановки. Использование составленных карт-характеристик эндокринно-экологической ситуации в районах позволяет проводить мероприятия целенаправленной профилактики эндокринопатий, оптимизировать процесс специфического обследования жителей отдельных районов.

## ІМУННИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

*В.І.Паньків, І.В.Ячкурицька, І.І.Чапай, Р.П.Ляшук, Г.Д.Коваль*

*Буковинська державна медична академія, Чернівці, Україна*

Для діабету II типу характерним є зниження чутливості до інсуліну периферичних тканин і печінки внаслідок появи специфічних імуноглобулінів до рецепторів інсуліну та пригнічення їх активності під впливом надлишку контрінсулярних гормонів та антагоністів. Але імуногенетичний маркер ще не виявлено. Тому вивчення стану імунологічних порушень у хворих на інсулінонезалежний діабет має не тільки діагностичне значення, а також може відігравати певну роль у виборі засобів та методів імунореабілітації.

Під нашим спостереженням знаходився 21 хворий на інсулінонезалежний діабет віком від 32 до 69 років. Крім загального клінічного обстеження, яке включало ретельне вивчення скарг, анамнестичних даних та фізичного стану хворих, проводились клініко-лабораторні, біохімічні, інструментальні дослідження із залученням ряду сучасних інформативних методів, проведено вивчення абсолютної та відносної кількості лімфоцитів (Т-, В-, О-лімфоцитів), імунорегуляторних Т-лімфоцитів, концентрації у периферичній крові імуноглобулінів основних класів (Ig M, Ig G, Ig A), фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів, титрів природних антитіл, системи комплементу та встановлення індексів, що характеризують різні сторони функцій системи імунітету. Контрольна група складалась з 23 практично здорових донорів.

Показано, що у хворих на цукровий діабет має місце значне зниження абсолютної та відносної кількості лімфоцитів за рахунок значного зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів. Відносна кількість В- і О-лімфоцитів дещо підвищена. Характерним є значне ( $P < 0,001$ ) зниження імунорегуляторних Т-лімфоцитів, що свідчить про появу у хворих інтоксикації організму. При цьому імунорегуляторний та ефекторний індекси у хворих на діабет II типу не відрізняються від таких показників у контрольній групі.

У хворих на діабет II типу встановлено значне підвищення концентрації імуноглобуліну М (імуноглобулін первинної імунної відповіді). Концентрація імуноглобулінів інших класів (Ig G, Ig A) не відрізняється від контрольних показників. Показники факторів неспецифічної резистентності організму хворих на цукровий діабет II типу мають тенденцію до зниження у порівнянні з контрольною групою. Так, низькою залишається захоплююча здатність фагоцитуючих клітин (5,0 проти 7,3 в контролі), а також низьким є ступінь активації кисневозалежних механізмів бактерицидної активності поліморфноядерних лейкоцитів.

На мінімальних рівнях знаходиться активність системи комплементу та титр природних антитіл. Низькою є імуноглобулінсекретуюча здатність В-лімфоцитів щодо імуноглобуліну G і A.

Таким чином, у хворих на інсулінонезалежний діабет формується вторинна імунна недостатність, обумовлена значними порушеннями, в першу чергу у гуморальній ланці системи імунітету, а також у клітинній імунній відповіді, автономній імунорегуляторній функції Т-лімфоцитів. Відмічаються негативні зміни факторів неспецифічної резистентності.

# ВПЛИВ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАННОЇ КУЛЬТУРИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НА ГОРМОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ ІЗ СТАЛИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

*І.П.Пастер, М.Д.Тронько, Л.М.Войтенко, О.П.Потіха*

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

Одним з перспективних методів терапії сталого гіпотиреозу є ксенотрансплантація тканини щитовидної залози. Однак гормональні дослідження, які при цьому проводяться, обмежуються визначенням рівнів тиреотропного гормону гіпофіза та гормонів щитовидної залози. Метою нашої роботи було комплексне вивчення гормональних показників у тиреоїдектомованих щурів в різні строки після ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят, яка, за нашими попередніми даними, зберігає свої морфофункціональні властивості в умовах *in vitro* протягом тривалого часу.

Для цього щурам-самцям лінії Вістар масою тіла 150-200 г проводили спочатку тотальну тиреоїдектомію, а через 42-45 днів в підшкірну основу передньої черевної стінки тварин - трансплантацію 4-добової органної культури щитовидної залози новонароджених поросят, яку готували розробленим в нашому інституті методом. Концентрації тироксину ( $T_4$ ), трийодтироніну ( $T_3$ ), тироксинв'язуючого глобуліну (ТЗГ) та тиреоглобуліну (ТГ) в сироватці крові щурів, а також концентрації  $T_4$  і  $T_3$  в аліквотах середовища, які відбирали в різні строки культивування тиреоїдної тканини, визначали радіоімунологічним методом.

Встановлено, що тканина щитовидної залози новонароджених поросят зберігає високу гормональну активність протягом всього строку культивування: безпосередньо перед проведенням ксенотрансплантації концентрації  $T_4$  і  $T_3$  в середовищі становили  $288,2 \pm 17,2$  нмоль/пробу ( $n=24$ ) і  $30,6 \pm 6,9$  нмоль/пробу ( $n=21$ ), відповідно. Концентрації  $T_4$ ,  $T_3$ , ТЗГ і ТГ в крові інтактних щурів становили  $82,06 \pm 7,84$  нмоль/л ( $n=10$ ),  $2,932 \pm 0,239$  нмоль/л ( $n=10$ ),  $0,5894 \pm 0,3973$  мг/л ( $n=12$ ) і  $26,49 \pm 5,98$  нг/мл ( $n=7$ ), відповідно. Через 6 тиж після тотальної тиреоїдектомії ці показники знижувались до  $28,83 \pm 4,09$  нмоль/л ( $n=8$ ,  $P<0,05$ ),  $1,232 \pm 0,109$  нмоль/л ( $n=6$ ,  $P<0,05$ ),  $0,1056 \pm 0,0118$  мг/л ( $n=3$ ,  $P>0,05$ ) і  $20,73 \pm 6,38$  нг/мл ( $n=15$ ,  $P>0,05$ ), відповідно. Через 7-28 днів після проведення ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят концентрації  $T_4$  і ТЗГ в крові щурів поступово зростали до  $67,68 \pm 9,15$  нмоль/л ( $n=3$ ,  $P<0,05$ ) і  $0,3544 \pm 0,0759$  мг/л ( $n=7$ ,  $P<0,05$ ), відповідно, а показник  $T_3$  повертався до еутиреоїдного значення -  $3,090 \pm 0,990$  нмоль/л ( $n=2$ ,  $P<0,05$ ). Концентрація ТГ продовжувала зменшуватись навіть після трансплантації та становила через 2 тиж  $12,84 \pm 2,51$  нг/мл ( $n=11$ ,  $P>0,05$ ).

Таким чином, тотальна тиреоїдектомія призводить до зменшення концентрацій  $T_4$ ,  $T_3$ , ТЗГ і ТГ в крові щурів-самців лінії Вістар. Після проведення ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят концентрації  $T_4$  і ТЗГ в крові щурів поступово зростають, концентрація  $T_3$  повертається до нормального рівня, а концентрація ТГ продовжує зменшуватись.

# ХРОНОДІАГНОСТИКА І ХРОНОКОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

*Н.В.Пашковська, Л.С.Кривич*

*Буковинська державна медична академія, Чернівці, Україна*

Метою досліджень було виявити особливості циркадіанних ритмів функції щитовидної залози у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) та гіпотиреоз і розробити рекомендації щодо їх хронодіагностики та хронокорекції.

Обстежено 78 хворих на ДТЗ та 25 - на гіпотиреоз без супутніх захворювань та вираженої недостатності кровообігу, а також 20 практично здорових осіб, що склали контрольну групу. Циркадіанні ритми функції щитовидної залози вивчали за допомогою визначення вмісту трийодтироніну ( $T_3$ ), тироксину ( $T_4$ ), тиреотропного гормону (ТТГ) в сироватці крові тричі впродовж доби (08.00; 16.00; 24.00). Отримані дані оброблені за допомогою косінор-аналізу. Вивчали наступні параметри ритму: акрофазу (момент часу, в який відмічалось максимальне значення показника) і батифазу (момент часу, в який спостерігалось мінімальне значення показника).

У хворих на тиреотоксикоз легкого ступеня відмічався зсув акрофаз  $T_3$  (на 4 год 44 хв) та  $T_4$  (на 8 год 40 хв) в бік денних та вечірніх годин і батифаз  $T_3$  (на 8 год 34 хв) та  $T_4$  (на 8 год 40 хв) в бік ранкових годин. У пацієнтів з тиреотоксикозом середньої тяжкості спостерігався зсув акрофаз  $T_3$  (на 5 год 11 хв) та  $T_4$  (на 10 год 59 хв) в бік денних та вечірніх годин, причому для  $T_4$  - більш виражений (на 2 год 19 хв), ніж при тиреотоксикозі легкого ступеня, а також зміщення батифаз показників ( $T_3$  - на 9 год 53 хв,  $T_4$  - на 9 год 28 хв) в бік ранкових годин. У хворих з тяжким перебігом захворювання відбувався зсув акрофаз  $T_3$  (на 4 год 01 хв) та  $T_4$  (на 12 год 18 хв) щодо контролю в бік денних та вечірніх годин, який для  $T_4$  більш виражений, ніж при інших формах захворювання (на 3 год 38 хв порівняно з легким та на 1 год 19 хв - з середнім ступенем тяжкості захворювання). Відбувався зсув батифаз відносно контролю ( $T_3$  - на 8 год 17 хв та  $T_4$  - на 10 год 02 хв) в бік ранкових годин.

У пацієнтів з гіпотиреозом легкого ступеня відмічався зсув акрофаз  $T_3$  (на 7 год 33 хв) в бік ранкових годин, акрофаз  $T_4$  (на 2 год 42 хв) - в бік вечірніх годин і батифаз  $T_3$  (на 7 год 53 хв) - в бік денних годин. При гіпотиреозі середнього ступеня тяжкості відбувався зсув акрофаз  $T_3$  (на 6 год 17 хв) на ранкові години, батифаз  $T_3$  його - на денні години (на 6 год 36 хв), акрофаз  $T_4$  (на 3 год 15 хв) - в бік вечірніх, батифаз  $T_4$  - в бік ранкових годин (на 4 год 00 хв). У пацієнтів з тяжким гіпотиреозом спостерігався зсув акрофаз  $T_3$  (на 6 год 41 хв) на ранок та батифаз  $T_3$  (на 7 год 20 хв) - на день. Батифаза  $T_4$  припадала на денні години. Спостерігалось зміщення акрофаз  $T_4$  у бік вечірніх (на 4 год 20 хв) годин. Батифаза  $T_4$  зсунулась в бік ранкових годин (на 5 год 28 хв).

## Висновки

1. У хворих на дифузний токсичний зоб та гіпотиреоз відбувається десинхроноз функції щитовидної залози.

2. При дифузному токсичному зобі спостерігається зсув акрофаз хроноритмів вмісту в сироватці крові трийодтироніну та тироксину в бік денних та вечірніх і батифаз - в бік ранкових годин, на підставі чого забір крові для дослідження вмісту тиреоїдних гормонів в крові хворих більш інформативно проводити в другій половині дня (з 14.00 до 20.00).

3. При гіпотиреозі акрофаз вмісту в сироватці крові тиреоїдних гормонів припадають на ранкові, батифаз - на денні години, на підставі чого забір крові для їх визначення при цій патології доцільно проводити вдень (з 12.00 до 15.00), а тиреоїдні препарати призначати зранку.

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В НЕПОЛНЫХ СЕМЬЯХ

*В.В. Перевозчиков*

*Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, Харьков, Украина*

Задержка полового развития (ЗПР) является полиэтиологическим заболеванием, к развитию которого могут привести разнообразные повреждающие факторы внешней и внутренней среды, в том числе и такие негативные социальные факторы, как воспитание девочки в условиях неполной семьи. Мировая статистика свидетельствует о том, что дети из неполных семей наиболее подвержены риску заболеваний, в отличие от детей, которые воспитываются в полных семьях. Неполные семьи - это не столько количественное изменение состава семьи, сколько генератор постоянно травмирующих импульсов, которые вызывают отклонения в организме, отрицательно сказывающихся на психосоматическом развитии, что, в свою очередь, сопровождается повышением частоты нервно-психических расстройств, дефектами эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма, снижением социальной адаптации. Возникающие отклонения показателей, которые отражают функциональное состояние организма, характерны для хронического стресса. В экспериментальных и клинических работах было показано, что эмоциональный стресс приводит к подавлению функции гипоталамо-гипофизарного комплекса, снижению чувствительности гонад к гонадотропинам.

Для выявления особенностей клинического течения ЗПР у девочек из неполных семей было обследовано 130 девочек-подростков 13-17 лет с указанной патологией. Из них 47 воспитывались в условиях неполной семьи и 83 - в полных семьях.

Установлено, что девочки из неполных семей в 2,5 раза чаще рождались в состоянии асфиксии (32,5% против 13,5% в полных). Высокий инфекционный индекс зарегистрирован у 30,5% больных из неполных семей и только у 16% девочек из полных семей ( $P < 0,05$ ). При анализе частоты сопутствующей экстрагенитальной патологии выяснено, что у больных с ЗПР в полных и неполных семьях эти заболевания встречались одинаково часто, только 22% больных обеих групп не имели сопутствующей патологии. Вместе с тем, болезни пищеварительной системы и ЦНС в 2 раза чаще регистрируются у девочек из неполных семей и могут служить основным фактором риска или даже непосредственной причиной формирования ЗПР у них. Не выявлено различий в частоте дефицита оссификации и его тяжести в обеих группах.

Несмотря на то, что степень выраженности ЗПР в обеих группах была практически одинакова, синдром неправильного пубертата у девочек из неполных семей в 3,6 раза отмечался чаще, чем у больных из полных семей (26,1% и 7,2%, соответственно,  $P < 0,01$ ). Также достоверно чаще в группе девочек 15-18 лет из неполных семей регистрируются признаки гиперандрогении (12,1% против 5% в полной,  $P < 0,05$ ).

Изучение гормонального статуса больных обеих сравниваемых групп при первичном обследовании позволило установить, что при одинаковых показателях достигнутого уровня полового развития для девочек из неполных семей характерны более низкие уровни содержания в крови лютропина, пролактина, эстрадиола и кортизола.

Таким образом, неодинаковый вклад различных факторов в формирование ЗПР у больных сравниваемых групп, а также более выраженное угнетение гонадотропной функции гипофиза и эстрогенообразующей активности яичников обуславливает необходимость дифференцированного подхода к профилактике и лечению ЗПР у девочек из полных и неполных семей.

## ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ПРОВЕДЕННЯ І ФАЗИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ФЕНСУКЦИНАЛУ

*Л.П.Пивоваревич, Т.М.Воронкіна*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Для лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) поряд з інсулінами використовується великий арсенал ліків, проте актуальним залишається створення нових лікарських засобів. Фенсукцинал (ФС) – оригінальний антидіабетичний препарат, розроблений в УкрНДІФЕЗ.

Метою дослідження було визначення реальної вартості проведення І фази клінічних випробувань фенсукциналу.

І фаза клінічних випробувань нового інгредієнта передбачає попередню оцінку і "нарис" фармакодинамічного/фармакокінетичного профілю сполуки у людини. Як правило, дослідження проводиться з залученням 25-50 осіб. У відповідності з постановою Фармкомітету МОЗ України випробування ФС здійснюється двома клінічними базами (60 осіб) у хворих на ЦД I та II типу з середньотяжкою формою захворювання, із стабільним перебігом або ускладненого ранніми стадіями діабетичних мікроангіопатій; ФС призначають хворим на ЦД I типу одночасно з дієтою та інсулінотерапією на тлі досягнутої відносної компенсації вуглеводного обміну, хворим на ЦД II типу – на тлі метаболічної компенсації, досягнутої за допомогою дієти та цукрознижуючих пероральних препаратів. Відбір хворих проводиться у стаціонарі. Компенсація ЦД звичайно досягається в середньому за 18,9 днів лікування. Витрати на утримання одного хворого в стаціонарі на прикладі клініки УкрНДІФЕЗ становлять 31,2 грн. на день. Протоколом клінічних випробувань передбачається здійснення лабораторних та інструментальних обстежень пацієнтів перед прийомом препарату, через 20-25 днів та через три місяці після прийому. Витрати на ці обстеження (52 показники) одного хворого становлять 63,48 грн. Для дотримання клінічною базою середньостатистичних показників ліжкодня та обороту ліжка рекомендовано після досягнення компенсації перервати на декілька днів перебування хворого у стаціонарі. Після стаціонарного лікування ФС за хворими, що приймають препарат, проводиться амбулаторний нагляд з консультаціями спеціалістів.

Приблизний кошторис проведення клінічних досліджень ФС передбачає витрати у розмірі від 96434,7 грн. до 105794,7 грн., у тому числі:

- напрацювання субстанції та таблеток фенсукциналу – 10200 грн.
- сертифікація таблеток у Фармакологічному комітеті МОЗ України – 400 грн.
- досягнення компенсації у хворих в стаціонарі – 35380,8 грн.
- перший прийом препарату протягом 20-25 днів в умовах стаціонару – 37440 – 46800 грн.
- лабораторні дослідження та консультації спеціалістів – 11426,4 грн.
- підготовка заключного звіту – 1087,5 грн.
- витрати на відрядження для здійснення контролю за ходом випробувань – 500 грн.

Таким чином, для клінічних випробувань нового препарату за вимогами GCP замовник повинен мати не менше 100 тис грн.

## РЕФЕРЕНТНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ТОЧНОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛЮКОЗИ В СЕЧІ

*В.П. Пішак, С.Г. Ярмольчук*

*Буковинська державна медична академія, Чернівці, Україна*

Мета досліджень - винайти антимікробний біохімічний стабілізатор (АМБС) глюкози і з його допомогою розробити методику виготовлення еталонного (референтного) матеріалу для контролю точності визначення даного моносахариду в сечі хворих на цукровий діабет. Під АМБС розуміли хімічну сполуку, здатну стабілізувати сечу і зберігати вміст глюкози в ній незмінним (стабільним) протягом тривалого часу. Оскільки біологічні проби швидко розкладаються мікробами, то АМБС повинен мати виражену антимікробну дію (В.П. Пішак, С.Г. Ярмольчук, 1998).

Первинний скринінг АМБС провели серед медичних антисептиків (Ф.П. Тринус, 1993) за їх здатністю запобігати росту у гриба *Aspergillus niger* на 0,1 М розчині  $\alpha$ -D,L-аланіну (В.П. Пішак, Г.М. Ярмольчук, 1997). Вміст глюкози в досліджуваній сечі визначали за методикою, що ґрунтується на реакції Моор-Геллера (С.Г. Ярмольчук, 1998). Одержані експериментальні дані оброблені статистично (Л.И. Францевич, 1979).

Проведеними досліддами встановлено, що п-крезол в концентрації 70 ммоль/л стабілізує сечу хворих на цукровий діабет і забезпечує незмінність (стабільність) вмісту глюкози в ній протягом 50 діб зберігання при кімнатній температурі. Виходячи з цього, ми розробили методику приготування референтного матеріалу для контролю якості визначення глюкози в сечі персоналом біохімічних лабораторій. З цією метою підбирали сечу хворих на цукровий діабет з необхідним вмістом досліджуваного моносахариду, інтенсивно перемішували її на магнітній мішалці і повільно з піпетки приливали п-крезол, насичений водою, з розрахунку 8,8 мл\* на 1 л досліджуваної біологічної рідини. В одержаному референтному матеріалі з максимальною точністю визначали вміст глюкози, герметично закривали і зберігали при кімнатній температурі. За нашими даними, в даній сечі, стабілізованій п-крезолом, вміст глюкози не змінювався протягом 50 діб зберігання її при кімнатній температурі і вона може служити референтним матеріалом для контролю якості кількісного визначення даного вуглеводу в сечі біохімічними лабораторіями.

Механізм стабілізації п-крезолом вмісту глюкози в сечі пов'язаний з його антимікробною активністю (М.Д. Машковський, 1997), завдяки якій використаний АМБС здійснює очищення біологічних проб і запобігає розкладанню глюкози. Механізм антимікробної активності використаного АМБС зумовлений здатністю його взаємодіяти з ліпідами цитоплазми і мембран мікроорганізмів (Ф.П. Тринус, 1993), що супроводжується порушенням їх біологічних функцій.

### Висновки

1. п-Крезол в концентрації 70 ммоль/л стабілізує сечу і забезпечує сталість (незмінність) вмісту глюкози в ній протягом 50 діб.
2. Сеча хворих на цукровий діабет, стабілізована п-крезолом в концентрації 70 ммоль/л, може служити референтним матеріалом для контролю якості визначення глюкози в даній біологічній рідині біохімічними лабораторіями.

\* - Вміст антисептика в п-крезолі, насиченому водою при 20 °С, дорівнює 7981 ммоль/л (И.Т. Гороновский и соавт., 1987).

## СОДЕРЖАНИЕ МЕЛАТОНИНА У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С ПОГРАНИЧНЫМИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

*Е.И.Плехова, Т.Н.Матковская, С.И.Турчина*

*Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, Харьков, Украина*

Учитывая роль гормона эпифиза мелатонина в функционировании мозга, его включение в механизмы формирования некоторых психических заболеваний, представилось важным проанализировать содержание гормона у подростков с пограничными нервно-психическими расстройствами.

Под наблюдением находилось 122 больных 14-18 лет, в том числе 52 подростка с неврозами (I группа) и 70 с неврозоподобными состояниями (II группа). Контрольную группу составили 94 здоровых сверстника. Содержание мелатонина определялось в суточной моче флуориметрическим методом Друэкса в модификации Г.В.Зубкова.

Установлено, что уровень экскреции мелатонина у подростков с неврозами и неврозоподобными расстройствами достаточно превышает показатели, характерные для здоровых сверстников и составляет соответственно  $110, \pm 9,2$  нмоль/сут и  $119,9 \pm 13,0$  нмоль/сут против  $81,3 \pm 3,0$  нмоль/сут в контроле ( $P_1 < 0,01$ ,  $P_2 < 0,01$ ).

Имеются и существенные нарушения годового ритма экскреции гормона эпифиза у больных I и II группы. Если для здоровых подростков характерно минимальное содержание мелатонина в осенний период, а максимальное в зимние месяцы с последующим снижением весной, то у подростков с неврозами (I группа) достоверных сезонных различий в его уровне не выявлено. У больных с неврозоподобными состояниями максимально высокие показатели гормона эпифиза определялись в осенне-зимний период.

Выявленные особенности в содержании мелатонина согласуются с клиническим течением данных заболеваний на протяжении года.

Полученные данные позволяют с новых позиций подойти к вопросам патогенеза пограничных нервно-психических расстройств, прогнозированию их течения, выбору терапии.

## СТИМУЮЩИЙ ЕФЕКТ ФЕНСУКЦИНАЛУ ЩОДО РЕГЕНЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ В ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦЯХ

*В.В.Полторак, Н.І.Горбенко, О.В.Іванова*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Інсулінова недостатність виникає внаслідок недостатньої функціональної активності панкреатичних  $\beta$ -клітин та їх неспроможності забезпечити потреби організму в інсуліні. Усунення вищезначених порушень видається можливим завдяки збільшенню функціональної маси  $\beta$ -клітин до розмірів, що необхідні для компенсації дефіциту інсуліну, шляхом трансплантації острівців Лангерганса або стимуляцією їх ендогенного росту. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває пошук фармакологічних агентів, які здатні стимулювати регенерацію та гальмувати деструкцію панкреатичних  $\beta$ -клітин.

В Українському НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань було синтезоване низькотоксичне похідне янтарної кислоти - фенсукцинал, який, згідно з експериментальними дослідженнями, виявляє виразний антиоксидантний ефект та запобігає розвитку діабетичних мікроангіопатій і на теперішній час проходить клінічні випробовування. Метою даної роботи було вивчення можливого впливу фенсукциналу на регенерацію панкреатичних  $\beta$ -клітин після їх субтотальної деструкції стрептозотоцином (СТЦ). Оцінку стимулюючого ефекту фенсукциналу на інтенсивність репаративних процесів в інсулінопродуруючому апараті підшлункової залози проводили на моделі неонатального СТЦ-діабету у щурів Вістар, яку відтворювали внутрішньочеревним введенням цитостатика новонародженим щурятам в дозі 100 мг/кг маси тіла. Фенсукцинал та препарат порівняння нікотинамід застосовували перорально в дозі 25 мг/кг протягом 2 міс після індукції діабету. Вміст цукру в крові визначали за допомогою ферментативного аналізатору "Ексан-Г". Величини інтегральної глікемії розраховували, складаючи показники в усіх інтервалах дослідження (0, 30, 60, 120 хв) при проведенні внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (3 г/кг). Базальну інсулінемію оцінювали за допомогою радіоімунологічного методу "подвійних антитіл" з використанням наборів "Беларіс".

Встановлено, що обробка фенсукциналом суттєво гальмує прояви діабетогенної дії СТЦ на стадії відносної інсулінової недостатності (8 тиж після ін'єкції цитостатика), про що свідчить достеменне зниження концентрації глюкози в крові як натще ( $6,5 \pm 0,3$  проти  $12,5 \pm 1,5$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ), так і під час тесту навантаження глюкозою ( $35,2 \pm 0,4$  проти  $63,1 \pm 5,8$  ммоль/л,  $P < 0,02$ ). Подібний ефект на глюкозний гомеостаз у експериментальних тварин виказував також нікотинамід. При цьому показники базальної інсулінемії суттєво не відрізнялися в усіх експериментальних групах. Морфометричний аналіз змін в панкреатичних острівцях щурів з неонатальним СТЦ-діабетом показав, що через 8 тиж після субтотальної деструкції панкреатичних  $\beta$ -клітин число острівців та їх площа складають близько 30 % від нормального рівня ( $P < 0,02$ ). При використанні фенсукциналу число та площа острівців зростали в 4 рази у порівнянні з діабетичним контролем переважно за рахунок підвищення відсоткового вмісту середніх та малих острівців з ознаками регенераційних процесів, що на 100 % перевершувало стимулюючу дію нікотинамиду. Встановлено також 2-разове зниження у печінці вмісту малонового діальдегіду.

Вищенаведене засвідчує перспективність використання фенсукциналу з метою попередження та гальмування розвитку інсулінової недостатності.

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЕМЕННИКОВ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ АГОНИСТОВ ЛГ-РГ И ФЛУТАМИДА

*Л.И. Полякова*

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

Целью работы было изучить эффективность антипростагического действия комбинации веществ, относящихся к разным классам фармакологических препаратов, – аналогов ЛГ-РГ - сурфагона (Сур) и деслореллина (Дсл) с нестероидным антиандрогеном флутамидом (Фт). Аналоги ЛГ-РГ находят все более широкое применение в терапии эндокринных заболеваний, к которым относится и рак предстательной железы. Но их применение на первых этапах вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

Исследования проводили на половозрелых самцах линии Вистар с массой тела 200-300 г. Сур и Дсл вводили подкожно в дозе 50 мкг/ кг массы тела, Фт - перорально в дозе 10 мг/ кг массы тела в течение 28 дней. Контрольные животные получали растворители.

Исследование сперматогенной функции семенников показало, что применение аналогов ЛГ-РГ вызывало умеренное уменьшение количества сперматозоидов в эпидидимисе (контроль –  $59,64 \pm 4,01$ , Сур –  $44,29 \pm 4,01$ , Дсл –  $33,36 \pm 3,13$  млн./мл). Микроскопическое изучение препаратов семенников выявило в популяции клеток Лейдига увеличение количества мелких клеток с гомогенной цитоплазмой и гиперхромными, иногда пикнотичными, ядрами. В просвете семенных канальцев обнаруживали десквамированные сперматиды и сперматоциты, а в сперматогенном эпителии – очаговые нарушения. Микроскопическое строение вентральной доли предстательной железы свидетельствовало о начале атрофических процессов. Секреторные железы имели крупные размеры, большинство выстланы цилиндрическим эпителием. Но нередко наблюдается оголение базальных мембран, часть эпителиоцитов имели пикнотичные ядра, в некоторых участках эпителий кубический, небольшую площадь занимают участки разрушения альвеол и замещения их соединительной тканью.

Применение Фт приводило к некоторой гипертрофии клеток Лейдига, но блокирование клеточных рецепторов андрогенов вызывало снижение количества сперматозоидов в эпидидимисе ( $41,71 \pm 2,59$  млн./мл). Строение вентральной доли предстательной железы мало отличалось от нормы.

Совместное применение аналогов ЛГ-РГ и Фт вызывало резкое угнетение сперматогенной функции (Сур+Фт -  $5,06 \pm 0,75$  млн./мл, Дсл+Фт –  $3,69 \pm 1,68$ ). Количество клеток Лейдига уменьшалось, около половины их популяции представлены мелкими клетками с плотной цитоплазмой и гиперхромными ядрами. В большинстве канальцев наблюдалась приостановка сперматогенеза на стадии сперматоцитов I порядка. В предстательной железе уменьшались размеры секреторных желез, эпителий низкий, часто выглядел двуслойным.

Результаты исследования свидетельствуют, что совместное применение аналогов ЛГ-РГ с флутамидом оказывает выраженное антигонадное и антипростагическое действие. Представленные данные дают основание для клинических испытаний указанной комбинации препаратов для лечения рака предстательной железы.

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ И АНТИГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

*А.Г.Резников*

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

Ухудшение демографической ситуации в Украине служит дополнительным стимулом к исследованиям в области репродуктивной эндокринологии и вспомогательных репродуктивных технологий. Одной из распространенных форм бесплодия у женщин является хроническая ановуляция, вызванная функциональной гиперандрогенемией. В этом отношении синдром поликистозных яичников (СПКЯ) привлекает наибольшее внимание. Среди многочисленных гипотез возникновения СПКЯ представляют интерес те, которые связывают развитие патологии с нарушениями экспрессии гена, отвечающего за фосфорилирование серина в молекулах тирозинкиназы и 17-гидроксилазы стероидов, или с нарушением периферической ароматизации надпочечниковых андрогенов в период адренархе.

Целью наших исследований было изучение этиологии, патогенеза и выяснение возможностей фармакологической профилактики и лечения ановуляторного бесплодия гиперандрогенного генеза.

В результате этих исследований мы пришли к заключению о возможности развития СПКЯ вследствие гормонального дисбаланса в перинатальном онтогенезе и определили экзогенные и эндогенные факторы риска. Кроме того, установлена роль церебральной конверсии андрогенов в эстрогены в патогенезе экспериментального СПКЯ гиперандрогенного генеза, а также показано увеличение индекса свободного тестостерона и усиление тканевой рецепции андрогенов при ановуляторном бесплодии у женщин с адреногенитальным синдромом (АС) и СПКЯ.

Основными фармакологическими препаратами для неинвазивных методов индукции овуляции при СПКЯ с повышенным соотношением ЛГ/ФСГ в крови являются кломифен-цитрат и гонадотропины. Современные высокоочищенные и рекомбинантные препараты ФСГ, ЛГ и ХГЧ, используемые в низкодозовых протоколах индукции овуляции, позволяют достичь беременности в 60% - 70% случаев (суммарный показатель). Добавление дексаметазона к кломифен-цитрату нередко улучшает эффективность последнего благодаря снижению продукции андрогенов корой надпочечных желез. Применение агонистов ЛГ-РГ в пульсовом режиме при СПКЯ недостаточно эффективно: суммарный показатель беременностей не превышает 30%. Этот метод дает хорошие результаты при гипогонадотропном гипогонадизме (низкое или нормальное соотношение ЛГ/ФСГ).

В нашей лаборатории впервые продемонстрирована возможность восстановления овуляции при экспериментальном СПКЯ, вызванном хронической андрогенизацией половозрелых крыс, при помощи нестероидного антиандрогена нифтолида (флутамида). Целесообразно проведение клинических исследований данного метода.

Учитывая роль церебральной и периферической конверсии андрогенов в эстрогены, что приводит к дезорганизации гипоталамической регуляции овариально-менструального цикла при АС и СПКЯ, следует ожидать положительного эффекта применения ингибиторов ароматизации андрогенных стероидов или антиэстрогенных препаратов.

## ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ПОДХОДА К БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ОБУЧЕНИЯ И САМОКОНТРОЛЯ

*Ю.В. Сахарова*

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

Важным звеном в комплексном лечении сахарного диабета является обучение больных, которому в последние годы уделяется все больше внимания. На опыте работы Центра обучения больных сахарным диабетом Института эндокринологии и обмена веществ получены данные, свидетельствующие о значительной эффективности этого вида помощи больным. В частности, проведены исследования группы больных сахарным диабетом I типа, находящихся на интенсивной и традиционной инсулинотерапии и прошедших курс обучения по 5-дневному циклу лекций общей продолжительностью 20 ч. Исследуемая группа состояла из 39 больных ИЗСД в возрасте от 10 до 25 лет с длительностью диабета от 1 до 20 лет. Больные наблюдались на протяжении 2-х лет и имели возможность регулярного контроля сахара крови. Больные контрольной группы в обучении не участвовали. Они наблюдались и проходили лечение по обычным принципам. Состояние компенсации оценивалось по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Оценивалась частота острых осложнений диабета. Перед началом исследования у больных как контрольной, так и обучаемой групп уровень компенсации сахарного диабета был неудовлетворительным, о чем свидетельствует средний уровень HbA1c - 10,42% и 10,56%, соответственно. Через год после обучения средний уровень HbA1c снизился до 9,44% в обучаемой группе и практически не изменился (10,86%) в контрольной. К концу второго года наблюдения средний уровень HbA1c в обучаемой группе достиг 7,88%, тогда как в контрольной он составил 11,3% ( $P < 0,05$ ).

У больных обучаемой группы достижение близкого к нормальному уровня гликемии сопровождалось достоверной прибавкой в весе, который при этом не выходил за рамки нормального, отмечалось улучшение соматического развития. У 7 детей наблюдалась значительная прибавка в росте. Через 3-4 мес после проведенного обучения компенсация диабета была достигнута у 42% больных, у 3-х девушек начались месячные. Частота диабетического кетоацидоза у больных, прошедших обучение, снизилась на 97%.

Дальнейшее повышение эффективности обучения нам видится в индивидуализации психологического воздействия на больных. Поэтому, наряду с принятым медицинским лечением необходима и психокоррекционная помощь. Целью психологической коррекции является изменение отношения больного к своей болезни, к самому себе и к своему окружению. С целью анализа влияния обучения на психологическое состояние больных было проведено исследование с использованием личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) и тестового опросника САН (самочувствие, активность, настроение). Тестирование по опроснику ЛОБИ до и через год после обучения было проведено у 28 больных. На основании полученных результатов можно выделить следующие типы отношения больных сахарным диабетом к заболеванию: гармоничный, эргопатический, эйфорический, ипохондрический. После курса обучения количество больных с гармоничным типом личности увеличилось в 1,4 раза, средний балл самочувствия пациентов (по опроснику САН) возрос, что однозначно свидетельствует о положительном эффекте обучения.

Проведенное обследование позволяет сделать вывод о положительном влиянии обучения на компенсацию диабета и его течение. Эффективность обучения зависит и от психологических особенностей обучаемых и психокоррекционных подходов.

## ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ НА ТЛІ GESTАГЕННОГО ДІАБЕТУ НА МІКРОСТРУКТУРУ ДЕЯКИХ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ НАЩАДКІВ

*Л.Ю.Сергієнко, Г.А.Бризгалова, Г.М.Черевко, Т.В.Бондаренко,  
О.В.Картавцева, Н.С.Красова*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Метою дослідження було шляхом вивчення гістологічної будови панкреатичних острівців, сім'яників, щитовидної та передміхурової залоз у нащадків встановити характер впливу соціального стресу вагітних з гестагенною інтолерантністю до глюкози на ендокринну систему їх дітей.

Робота проведена на самцях шурів популяції Вістар - нащадках самиць, котрі були піддані дії соціального стресу та у яких експериментально формували інтолерантність до глюкози. Модель соціального стресу у тварин створювали шляхом щоденного переміщення вагітних самиць із одного співтовариства до іншого, починаючи з 2-го і закінчуючи 8-им днем вагітності. Інтолерантність до глюкози спричиняли одноразовим уведенням стрептозоточину ( 45 мг/ кг маси тіла) на 2-ий день вагітності.

Нащадки, народжені від самиць із гестагенним діабетом та стресом (I), тільки соціальним стресом (II) або гестагенним діабетом (III), як і тварини - нащадки інтактних матерів (IV), були забиті у 90-денному віці. Із фіксованих у рідині Карнуа ендокринних органів готували гістологічні зрізи, котрі фарбували гематоксиліном та еозином. Мікроструктура ендокринних залоз вивчена за допомогою мікроскопу "Ampleval" із застосуванням мікрометричних вимірювань.

Отримані результати: знайдено, що в той час, як гістоструктура підшлункової залози тварин II практично не відрізнялась від контролю (IV), у панкреатичних острівцях шурів III мали місце ознаки функціонального збудження - збільшення розмірів, набухання ядер, зникнення секреторних гранул та формування вакуолей у цитоплазмі  $\beta$ -клітин, а також розширення внутрішньоострівцевих капілярів ( 8-12 мм - III, 4-6 мм - IV,  $P < 0,05$  ). У тварин I альтерація панкреатичних острівців ще більша: поряд з вказаними змінами спостерігається каріорексис та каріолізис у 43 % клітин, у периваскулярному просторі острівців часто розташовані скупчення лімфоцитів. Ознаки виразного функціонального збудження, котре супроводжується активним новоутворенням мікрофолікулів, десквамацією епітелію у раніше сформованих фолікулах та лімфоцитарною інфільтрацією сполучнотканинних прошарків, притаманні щитовидним залозам тварин I, в той час як у нащадків інших груп значних відхилень у будові даного органу не знайдено. Для тварин III характерне пригнічення 2-ої та 3-ої стадії сперматогенезу майже в 30 % зрізів сім'яних каналців, зменшення розмірів клітин Лейдига та нормальна структура передміхурової залози. Група II має помірно визначені ознаки фіброзної дистрофії репродуктивних органів. Найбільш виразна гіпофункція сім'яників (інгібіція сперматогенезу у 53 % каналців, фіброз сполучної тканини з одночасним зменшенням розмірів та кількості функціонально активних клітин Лейдига), а також деструкція простатичного епітелію та лімфоцитарна інфільтрація стромы залози спостерігалися у тварин I групи.

**Висновок:** соціальний стрес матерів на ранніх етапах вагітності підсилює негативний вплив гестагенної інтолерантності до глюкози на панкреатичні острівці, щитовидну залозу та органи репродуктивної системи самців нащадків.

## СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

*О.О.Сергієнко, З.Я.Козицький*

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна*

У більшості хворих з діабетичною нейропатією (ДН) необхідно проводити фармакотерапію з метою зняття болю. Використовують антисудомні препарати (карбамазепін), препарати, які блокують швидкі натрієві канали (мексителін), капсаїцин, трициклічні антидепресанти (амітриптилін), нестероїдні протизапальні засоби, нетрициклічні антидепресанти, селективні інгібітори повторного входження серотоніну.

Лікування карбамазепіном супроводжується зменшенням інтенсивності болю при ДН, однак поряд із цим при застосуванні антисудомних препаратів досить часто розвиваються побічні ефекти, що часто є причиною їх відміни. Лідокаїн зменшує інтенсивність нейропатичного болю. Мексителін є близьким структурним аналогом лідокаїну і може використовуватись перорально, однак, оскільки мова йде про антиаритмічні засоби, необхідно пам'ятати про можливість розвитку побічних ефектів, зокрема аритмії, запаморочення та ряду інших, що значно звужує показання до їх використання. Капсаїцин - екстракт чилійського червоного перцю - проявляє знечулоючий ефект, але його застосування може супроводжуватись рядом побічних ефектів, зокрема, розвитком дегенерації нервових волокон та ін.

Трициклічні антидепресанти здатні зменшувати нейропатичний біль. Виявлено ефективність іміпраміну у лікуванні нейропатичного болю, що однак не супроводжувалось змінами зі сторони нейрофізіологічних параметрів. Ефективність амітриптиліну у лікуванні ДН не залежить від функціонального стану ЦНС. Інші трициклічні антидепресанти, зокрема, дезипрамін, нортриптилін зменшують інтенсивність нейропатичного болю шляхом пригнічення перепоглинання норадреналіну. Однак ці препарати є менш ефективні, ніж іміпрамін. Трициклічні антидепресанти також мають побічні ефекти, які досить часто нівелюють позитивний результат від призначення цих препаратів і значно обмежують показання до їх використання. Міансерин, нетрициклічний антидепресант, виявився ефективним у лікуванні ДН, однак аналіз результатів подвійно-сліпого, пересічного дослідження піддає сумніву ці дані. Селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну, зокрема пароксетин, виявляють позитивний ефект у лікуванні ДН і краще переносяться, ніж трициклічні антидепресанти, однак менш ефективні, ніж іміпрамін (Tsfaye S., Price D.E., 1997).

Нестероїдні протизапальні препарати проявляють позитивний ефект у лікуванні ДН. В той же час ці засоби проявляють побічні і токсичні ефекти, що також значно зменшує можливість їх використання. Крім цього, виражений нейропатичний біль, як правило, не знімається при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів, і тому трициклічні антидепресанти залишаються препаратами вибору у лікуванні таких хворих.

## ОСОБЕННОСТИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПСИХИЧЕСКОЙ СФЕРЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*А. И. Сердюк*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

Проведено анамнестическое и психопатологическое исследование 112 больных сахарным диабетом (60 – инсулинзависимым, типом I и 52 – инсулиннезависимым, типом II). Нарушения психической сферы непсихотического регистра отмечались у 56 больных сахарным диабетом (СД) типа I (93,3%) и 41 – типа II (78,8%). Как и при других соматических заболеваниях, они проявлялись в основном в рамках трех групп расстройств: соматогенного астенического симптомокомплекса, острых неврозов, затяжных неврозов и невротических развитий.

Соматогенный астенический симптомокомплекс занимал ведущее место в структуре непсихотических расстройств психики у больных СД и отмечался у 37 больных СД I типа (61,7%) и 24 – II типа (46,2%). Развился он незаметно, исподволь, через некоторое время после диагностирования соматического заболевания. Наличие каких-либо психотравм, предшествовавших появлению невротической симптоматики, больные не подтверждали. В динамике прослеживалась вполне определенная зависимость невротических расстройств от соматического состояния больных, астеническая симптоматика усиливалась в периоды его ухудшения, постепенно нарастая с утяжелением течения диабета. Характерной была бледность, невыразительность, расплывчатость симптоматики, ее парциальность. Преморбидные особенности личности больных выступали в качестве облигатного фактора, привнося в общую клиническую картину характерные оттенки.

Острые неврозы чаще встречались у больных СД I типа – 16 чел. (26,7%), реже – у больных диабетом II типа – 6 чел. (11,5%). Появились они на фоне СД, однако причинно-следственная взаимосвязь невротических жалоб с основным заболеванием у них не прослеживалась. По давности и качественной характеристике невротические расстройства у этих больных соответствовали клинике классических острых неврозов: истерического невроза, неврастении, невроза навязчивых состояний. Невротические жалобы у больных по своей яркости, значимости вытесняли проявления основного заболевания. Соматическое страдание, как бы преломлялось, растворялось в неврозе, придавая ему лишь специфический оттенок в интерпретации актуальной психотравмы.

Затяжные неврозы и невротические развития, на фоне которых развился СД, чаще встречались при инсулиннезависимой форме – 11 чел. (21,2%), реже – у больных с I типом заболевания – 3 чел. (5,0%). Наблюдались три классические формы затяжных неврозов и развитий: неврастеническая, истерическая и навязчивых состояний. В этой группе невротические расстройства характеризовались утратой парциальности, осознания болезненности состояния, синдромологическим усилением, утратой связи с психотравмой, формированием психопатизации личности больных, проявлениями ригидности и дезадаптации. Больные отмечали ухудшение психического состояния после обнаружения диабета, у них усиливался депрессивный фон настроения, нарастали явления астении. Характерный для этих больных низкий порог болевой чувствительности усиливал депрессивно-ипохондрические проявления и фиксации.

Таким образом, исследование психического статуса больных СД должно учитываться при построении терапевтических программ.

## КОРЕКЦІЯ ВІЛОЗЕНОМ СОМАТОТРОПНОЇ ФУНКЦІЇ ГІПОФІЗА ЗА УМОВ РАДІАЦІЙНОГО УРАЖЕННЯ

*Д.С. Сидоренко, О.В.Большова, Л.І.Онищенко, М.М.Гойдаш*

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

Чисельними дослідженнями встановлено функціональний зв'язок між імунною системою та гіпофізом. Яскравим прикладом цього є явище Вастінг-синдрому при неонатальній тимектомії. Разом з тим є дані про пригнічення соматотропної функції гіпофіза за умов опромінення. Оскільки вілозен виділено з виличкової залози і, як показали дослідження, він значно підвищував функціональний стан імунної системи після опромінення, то логічно думати, що він може позитивно впливати на соматотропну функцію гіпофіза при радіаційному ураженні останнього.

Досліди проведено на 16 молодих мишах-самцях лінії СВА, яким доочередно вводили  $^{131}\text{I}$  у дозі 9,250 кБк/г. Опромінені в такий спосіб тваринам тричі доочередно вводили вілозен (20 мкг/10 г маси) через кожних 12 днів. Концентрацію СТГ в гіпофізі визначали за допомогою гелевої хроматографії, а інтенсивність синтезу - за включенням мічених  $^{14}\text{C}$ -прекурсорів.

Встановлено, що через 1,5 міс після введення  $^{131}\text{I}$  спостерігається тенденція до зменшення вмісту СТГ у гіпофізі та вірогідно пригнічується його синтез. Через 2,5 міс відмічається подальше зменшення рівня цього гормону у гіпофізі і зменшення його синтезу. Вілозен, введений опроміненим тваринам, особливо в більш віддалені терміни після опромінення (2,5 міс), дещо підвищував вміст і значно посилював синтез СТГ у гіпофізі. Отже, вілозен доцільно застосовувати для відновлення соматотропної функції гіпофіза при радіаційному пригніченні її.

## ЗАСТОСУВАННЯ АМАРИЛУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

*І.Й.Сидорчук, В.А.Масляник, П.М.Ляшук, В.І.Паньків, Л.Б.Павлович*

*Буковинська державна медична академія, Чернівці, Україна*

Метою дослідження було вивчення ефективності нового препарату - похідного сульфанілсечовини III генерації – амарилу (гліметіриду) у хворих на цукровий діабет II типу. Під спостереженням перебувало 34 хворих на цукровий діабет II типу (14 чоловіків, 20 жінок), які впродовж 6 міс одержували амарил. Середній вік хворих складав  $54,2 \pm 2,8$  роки (від 41 до 65 років), середній індекс маси тіла (ІМТ) –  $29,6 \pm 1,7$   $\text{кг}/\text{м}^2$  (від 24,5 до 37,2  $\text{кг}/\text{м}^2$ ). До призначення амарилу 5 хворих не одержували пероральних цукрознижувальних препаратів (тривалість захворювання 2-3 міс), 2 хворих лікувалися інсуліном без досягнення компенсації діабету, 4 хворих одержували впродовж 6 міс глюкобай (акарбозу), решта 23 хворих – препарати сульфанілсечовини II генерації. До початку лікування і шокквартильно хворим здійснювали загальноклінічні та біохімічні дослідження з визначенням основних показників вуглеводного, білкового, ліпідного та мінерального обмінів, а також імунореактивного інсуліну (ІРІ) і глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Показники вуглеводного обміну (базальна і постпрандіальна глікемія, глюкозурія), гемодинаміки (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск) і маси тіла контролювалися щомісячно. З метою оцінки глікемізуючого ефекту амарилу використовували такі критерії: відмінно – при базальній глікемії до 7,4 ммоль/л, аглюкозурії і вмісті HbA1c < 8%; добре - при базальній глікемії до 8,8 ммоль/л, глюкозурії до 10 г/л і HbA1c < 8,5%; незадовільно – при базальній глікемії понад 8,8 ммоль/л, глюкозурії понад 10 г/л і HbA1c > 8,5%. Повної компенсації цукрового діабету досягнуто у 14 хворих (41,2%), які до призначення амарилу одержували акарбозу або перебували на дієтотерапії. Показники доброї компенсації спостерігалися у 18 хворих (52,9%) на цукровий діабет середньої тяжкості. Середньодобова доза амарилу складала 4 мг/добу (від 2 до 6 мг). При цьому у 3 хворих з надмірною масою тіла амарил призначався у комбінації з препаратами групи бігуанідів (сіофор) у добовій дозі 0,85 г. Ще у двох хворих цієї групи впродовж 6 міс здійснювалося поєднане лікування амарилом з інсулінотерапією (інсулін-протафан) у добовій дозі 18 ОД, що дозволило значно полішити показники вуглеводного обміну. Не вдалося досягнути стану компенсації у 3 хворих з тривалим перебігом цукрового діабету і розвитком вторинної сульфаніламідорезистентності до препаратів II генерації. Оцінка функціонального стану серцево-судинної системи, стану печінки, нирок не виявила негативної динаміки ні з боку клінічної симптоматики, ні з боку даних електрокардіографічного обстеження та біохімічних показників. Лише в одного хворого зареєстровано нерізко виражений стан гіпоглікемії, який виник у період між вживанням їжі. Інших побічних явищ на тлі лікування амарилом не зареєстровано. Отже, застосування амарилу при лікуванні хворих на цукровий діабет II типу забезпечує адекватний метаболічний контроль, а також сприяє досягненню компенсації цукрового діабету, не збільшуючи рівень інсуліну в крові, і тим самим запобігає розвитку вторинної сульфаніламідорезистентності.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ АНТИАНДРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ АНОВУЛЯТОРНОЙ СТЕРИЛЬНОСТИ ГИПЕРАНДРОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

*П.В.Ситицын, Л.В.Тарасенко*

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

Цель данной работы заключалась в разработке нового метода лечения ановуляторной стерильности (АС) гиперандрогенного происхождения, заключающегося в нейтрализации неблагоприятной для оплодотворения высокой андрогенной насыщенности. Широко применяемые в клинической практике средства индукции овуляции в подобных случаях оказываются малоэффективными. В качестве средства терапии АС гиперандрогенного происхождения мы использовали нестероидный антиандроген нифтолид, который по механизму своего действия является блокатором тканевых рецепторов андрогенов.

Исследования были проведены на половозрелых самках крыс, у которых АС гиперандрогенного генеза развивалась в ответ на подкожную имплантацию силистиковых капсул, содержащих 5 мг тестостерона. Гиперандрогенемия ( $14,2 \pm 1,1$  нмоль/л против  $1,5 \pm 0,2$  нмоль/л у животных контрольной группы) спустя 2 нед после имплантации привела к развитию нарушений эстрального цикла по типу персистентного эструса или диэструса у 80 % животных, у остальных 20 % эстральные циклы были нерегулярными с преобладанием фазы диэструса. Содержание биологически активного ЛГ в крови самок с АС достоверно повышалось и составило  $4,93 \pm 0,50$  МЕ/л против  $3,72 \pm 0,21$  МЕ/л в норме. Масса яичников и матки у андрогенизированных самок снижалась. Морфологические исследования подтвердили ановуляторное состояние животных: свежие желтые тела у них отсутствовали, наблюдалось истончение фолликулярного эпителия и гипертрофия клеток theca interna. Реакция гипофиза на стимуляцию экзогенным ЛГ-РГ, которая была исследована на ненаркотизированных свободно передвигающихся животных с предварительно вживленным в наружную яремную вену силистиковым катетером, была ослаблена и составила 30 % от реакции самок контрольной группы. У самок с АС отмечено значительное увеличение ароматазной (на 39 %) и 5 $\alpha$ -редуктазной (на 65 %) активности гипоталамуса.

Пероральное применение нифтолида в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 10 дней привело к полному восстановлению цикличности у самок с АС. Под влиянием нифтолида восстановилась до нормальных величин масса яичников, снизился уровень биологически активного ЛГ в крови и нормализовался процесс ароматизации тестостерона в гипоталамусе. В яичниках было отмечено появление свежих желтых тел, что свидетельствовало о наступлении овуляции. У 80 % самок с АС антиандрогенная терапия привела к восстановлению фертильности. Количество крысят в приплоде не отличалось от нормы. Родившиеся крысята не имели видимых физических недостатков и отклонений в развитии.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования нифтолида для нейтрализации неблагоприятного андрогенного фона при терапии АС гиперандрогенного происхождения.

## ВИВЧЕННЯ АНДРОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ ПЕПТИДНОГО БІОРЕГУЛЯТОРА ПРОСТАТИЛЕНА

*Л.А.Сиротенко, Є.М.Коренєва, М.О.Колесник*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

В останній час в медичній практиці почали широко застосовуватися пептидні біорегулятори багатоклітинних систем, відомі як "цитомедини". Одним з таких біорегуляторів є препарат, що виділяється з простати великої рогатої худоби та має назву простатилена. Йому властиве підвищення функціональної активності клітин передміхурової залози, поліпшення простато-тестикулярних взаємовідносин, нормалізування показників еякуляту, поліпшення мікроциркуляторних процесів в передміхуровій залозі. Однак, чи обумовлені ці позитивні впливи на органи репродуктивної системи андрогенною дією, невідомо.

У зв'язку з цим важливим було вивчення впливу простатилена на стан органів додаткового статевого апарату. Для вирішення цього питання було проведено дослідження на самцях щурів популяції Вістар масою 140-150 г. За 10 діб до початку введення препарату частина тварин була гонадектомована. Препарат призначали в дозі 10 мг на кг маси тіла; окремій групі, для порівняння, вводили тестостерону пропіонат (ТП) у дозі 1 мг на кг маси тіла протягом 7 діб. Через 24 год після останньої ін'єкції щурів декапітували, вилучали вентральну частину передміхурової залози (ПЗ) і сім'яні пухирці (СП), зважували, визначали активність кислій фосфатази (КФ) за методом Боданського і вміст фруктози за методом Бокуняєвої. Крім того, були досліджені маса гіпофіза та статевого члена з метою загальної оцінки репродуктивного стану організму. Отримані дані були оброблені статистично.

Доведено, що простатилена не властива андрогенна активність, оскільки не спостерігалось підвищення абсолютної та відносної маси ПЗ, СП та статевого члена. Вага гіпофіза під впливом простатилена не змінювалась і залишалась підвищеною. Це пояснюється тим, що простатилена - не андроген і не має гіпофізотропного ефекту. Визначення активності КФ показало, що введення простатилена призводило до її підвищення, в порівнянні з гонадектомованими тваринами та тваринами, що отримували ТП, але цей показник не досягав рівня контролю. Це може свідчити, на наш погляд, про нормалізацію функціональної активності ПЗ. Щодо концентрації фруктози в СП, то цей показник вірогідно збільшувався, в порівнянні з гонадектомованими тваринами, і наближався до показників контрольної групи.

Таким чином, препарат простатилена має виражену дію щодо передміхурової залози та сім'яних пухирців і функціональної активності органів додаткового статевого апарату, але не має достатньої андрогенної активності, необхідної для нормалізації гіперфункції гіпофіза, обумовленої кастрацією.

## ДЕЯКІ РЕЗУЛЬТАТИ ПОШУКУ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОРМОНОЗАЛЕЖНИХ ПУХЛИН

*І.Б. Скачек, С.П. Кустова, О.А. Іващенко, С.А. Лисиця, Ж.О. Кондратюк*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Відомо, що однією із причин появи гормонозалежних пухлин є порушення продукції гормонів в організмі. Серед злоякісних захворювань людини пухлини яєчників займають друге місце, а аденома і рак передміхурової залози - третє. Тому пошук засобів для лікування гормонозалежних пухлин залишається однією з важливих проблем сьогодення. Мета нашого дослідження - створення оригінальних протипухлинних вітчизняних препаратів, вибір яких здійснюється у кількох напрямках. Застосування естрогенів, андрогенів та прогестинів позитивно впливає на стан онкологічних хворих, але не завжди спостерігається ремісія.

Об'єктами досліджень є як синтетичні похідні статевих гормонів, так і деривати відомих фізіологічно активних речовин. Повідомляється про використання фторзамісних ароматичних і гетероциклічних сполук для створення антиметаболітів, які вступають в конкуренцію з природними метаболітами та призводять до порушення життєдіяльності пухлин. Нами здійснено синтез ряду гідразонів андростанового, естранового та прегнанового рядів, їх фторвмісних похідних, серед яких знайдено речовини, що мають протипухлинну активність.

Так, нові сполуки естразин і фтоцирон є ефективними гормональними засобами в лікуванні пухлин передміхурової залози. На сьогодні естразин успішно проходить другу фазу клінічних випробувань, препарат не викликає побічних явищ. Попередні відгуки медиків про його застосування задовільні.

Також було синтезовано деривати стероїдних оксикетонів та коричної кислоти, вивчено їх гормональну дію. Встановлено, що деякі сполуки мають тропність до органів жіночої статевої сфери і виражену спроможність створювати навколо пухлини сполучнотканинну капсулу. Виявлені характеристики сприяють одержанню з даного ряду речовин з протипухлинною дією.

У зв'язку із відсутністю в Україні стероїдної сировини вважається доцільним пошук антибластичних сполук нестероїдної природи, до складу яких входять цитотоксичні носії, що мають амідні або ефірні групи.

В літературі є дані, що похідні коричної кислоти та нікотинаміду пригнічують ріст пухлин різної локалізації при низькій токсичності. Тому доцільним було одержання нового ряду азинів і амідів нікотинової, ізонікотинової, амінокоричної та коричної кислот для всестороннього вивчення їх біологічної дії. Таким чином, отримані результати дозволяють прогнозувати подальший напрямок пошуку засобів для лікування гормонозалежних пухлин.

## НЕПЛІДНІСТЬ У ЧОЛОВІКІВ ТА ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЯ

*Є. І.Скорняков, В.О.Бондаренко, Т.Ю.Бурма*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

З метою дослідження частоти гіперпролактинемії та її значення при чоловічій неплідності нами проведено вивчення показників спермограм, рівнів пролактину (ПРЛ) та тестостерону (Т) за допомогою імуноферментних методик у 100 чоловіків у віці 20-36 років з різними варіантами безпліддя. Контрольну групу склали 15 практично здорових чоловіків того ж віку.

Рівень ПРЛ в сироватці крові у практично здорових осіб коливався від 2,2 до 13,2 нг/мл (в середньому  $6,5 \pm 0,8$  нг/мл), а середні значення Т у них були на рівні  $18,8 \pm 1,4$  нмоль/л. В залежності від показників ПРЛ у хворих ми виділяли дві групи: з помірною гіперпролактинемією (від 15 до 20 нг/мл; в середньому  $17,1 \pm 0,6$  нг/мл) — 10 чоловіків, та з вираженою (більше 20 нг/мл; в середньому  $38,6 \pm 9,0$  нг/мл) — 9 чоловіків.

Найчастіше гіперпролактинемія відмічалася у осіб зі значними порушеннями сперматогенної функції. Серед всіх хворих з азооспермією (АЗС) та олігоспермією III ступеня (ОЗС III) помірне та виражене підвищення ПРЛ було у 13,7% та 15,7%, відповідно. У випадках олігозооспермії I та II ступеня помірна та виражена гіперпролактинемія була значно рідшою (7,3% та 2,9%, відповідно). Вивчення рівнів Т в залежності від характеру збільшення ПРЛ показало, що середні значення його не відрізнялись між собою ( $10,2 \pm 1,3$  нмоль/л при помірній та  $10,9 \pm 1,4$  нмоль/л при вираженій гіперпролактинемії) та були вірогідно меншими від контролю ( $P < 0,001$ ). В той же час у осіб з АЗС та ОЗС III середні значення показників Т в сироватці крові в групах з нормальними та підвищеними рівнями ПРЛ вірогідно не відрізнялись між собою ( $P > 0,05$ ).

Слід зауважити, що помірна гіперпролактинемія у 80 % хворих мала транзиторний характер, у той час як виражена - була підтверджена неодноразовим вивченням рівня пролактину у 100 відсотків хворих.

Проведення комп'ютерної томографії тканини головного мозку не виявило органічної патології у гіпоталамо-гіпофізарній області у хворих з вираженою гіперпролактинемією. Це дало підставу провести даному контингенту осіб лікування агоністом дофамінових рецепторів бромкриптіном (парлоделом) у звичайних терапевтичних дозах протягом 1 міс. Дане лікування привело до вірогідного зниження рівня ПРЛ тільки у осіб з рівнями гормону до 25 нг/мл та у 20 % хворих суттєво поліщило показники спермограм.

Необхідно також зауважити, що серед осіб зі стійкою гіперпролактинемією (більше ніж 30 нг/мл) та АЗС, у двох в анамнезі був орхоепідидиміт, у одного - ідіопатична неплідність та у одного хворого високі рівні ПРЛ в сироватці крові були обумовлені синдромом Клайнфельтера.

Таким чином, гіперпролактинемія є досить розповсюдженим ендокринним симптомом, особливо при АЗС та ОЗС III, що потребує в комплексі обстеження осіб з вираженими порушеннями сперматогенезу обов'язкового визначення рівня ПРЛ в сироватці крові.

## МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ФЕНОФИБРАТ В ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

*Л. К. Соколова*

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

Многочисленными исследованиями установлена важнейшая роль нарушений липидного обмена в развитии атеросклеротического поражения сосудов как в общей популяции, так и в группе больных, страдающих сахарным диабетом. Таким образом, назначение гиполипидемических препаратов является патогенетически обоснованным и позволяет улучшить течение ишемической болезни сердца у больных диабетом.

Целью работы явилось исследование эффективности микронизированного фенофибрата (препарат Липантил 200 М, фирма "Laboratoires FOURNIER", Франция) в коррекции дислипидемий у больных сахарным диабетом.

Исследование проведено простым открытым методом. Обследовано 16 больных сахарным диабетом II типа в возрасте от 42 до 71 года (средний возраст 54, ±5,2 лет). Длительность течения диабета у обследованных больных составила 19,4±10,2 лет. Все больные находились в стадии компенсации заболевания.

Препарат Липантил 200 М назначался в дозе 200 мг/сут однократно во время вечернего приема пищи в течение 3 мес на фоне гиполипидемической диеты. Показатели липидного обмена до лечения составили: ОХС - 6,4±1,5 ммоль/л, ТГ - 2,76±0,4 ммоль/л, сумма ХС ЛПНП и ЛПОНП - 5,78±1,2 ммоль/л, ХС ЛПВП - 0,9±0,1 ммоль/л. Концентрация фибриногена в плазме крови больных до начала терапии составляла 460,6±93,2 мг/дл. Нами установлено, что микронизированный фенофибрат обладает выраженным гипохолестеринемическим и гипотриглицеридемическим действием, а также повышает уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. Так, за период 3-месячного лечения уровень общего холестерина снизился на 21,8%, триглицеридов - на 36,4%, β- и пре-β-липопротеидов - на 32,5%, а уровень α-липопротеидов возрос на 19,7%. Отмечена тенденция к снижению содержания фибриногена в плазме крови больных сахарным диабетом на 11,2%, что сопровождалось улучшением реологических свойств крови. Очевидно, эффективность фенофибрата обусловлена проявлением разных механизмов его действия в зависимости от характера дислипидемии: преимущественным снижением синтеза жирных кислот, ТГ и секреции ЛПОНП, повышением их липолиза при смешанной гиперлипидемии или преимущественным направлением его действия на снижение синтеза ХС, увеличенный рецепторный захват ЛПНП при изолированной гиперхолестеринемии.

Таким образом, полученные нами данные позволяют охарактеризовать микронизированный фенофибрат (Липантил 200 М) как удобный в применении (учитывая одноразовый прием в сутки), безопасный и эффективный гиполипидемический препарат.

## ВПЛИВ УНДЕВІТУ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ РІЗНОГО ТИРЕОЇДНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ

О.В. Сомова

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна

Метою дослідження було вивчення особливостей дії препарату ундевіт на інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за умов експериментального гіпер- і гіпотиреозу.

Робота виконана на статевозрілих кроликах породи *Shinshilla* масою 2500-2800 г. Гіпертиреоз спричиняли введенням внутрішньочеревинно тироксину (*L-thyroxine* фірми "Reanal", Угорщина) в дозі 1,0 мг на кг маси тіла протягом 10 днів, гіпотироз спостерігали через 21 день після тотальної тиреоїдектомії. Ундевіт (Уманське ОАО, Україна) вводили піддослідним тваринам перорально з розрахунку 1 драже на кролика протягом 14 днів. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за рівнем накопичення ТБК-активних речовин у гомогенатах печінки тварин за умов індукції процесу  $Fe^{2+}$ -аскорбатом (аскорбатзалежне ПОЛ) або НАДФН (НАДФН-залежне ПОЛ).

Показано, що ундевіт гальмує швидкість ПОЛ, яка була збільшеною як за умов гіпер-, так і гіпотиреозу. Слід відмітити, що гіпотиреоз спричиняв активацію аскорбатзалежного ПОЛ. Так, рівень накопичення ТБК-активних речовин у гомогенатах печінки кроликів за 30 хв інкубації зростав порівняно з контролем на 30 % - з  $2,86 \pm 0,16$  до  $3,72 \pm 0,30$  мкмоль на 1 г білка ( $P < 0,05$ ). Швидкість НАДФН-залежного ПОЛ при цьому не змінювалась. При введенні гіпертиреоїдизованим кроликам ундевіту спостерігалось зниження вмісту ТБК-активних речовин при аскорбатзалежному ПОЛ до  $2,38 \pm 0,44$  мкмоль на 1 г білка, тобто до його значення у контрольній групі (швидкість НАДФН-залежного ПОЛ, як і у випадку гіпертиреозу, залишалась майже не зміненою).

Гіпотиреоз, на відміну від гіпертиреозу, призводив до зростання швидкості НАДФН-залежного ПОЛ - вміст ТБК-активних речовин складав  $7,89 \pm 0,66$  проти  $3,85 \pm 0,57$  мкмоль на 1 г білка у контролі ( $P < 0,01$ ), і не спричиняв змін в інтенсивності аскорбатзалежного ПОЛ. Введення тиреоїдектомованим кроликам ундевіту спричиняло зниження збільшеного рівня ТБК-активних речовин у гомогенатах печінки (НАДФН-залежне ПОЛ) до  $4,13 \pm 0,23$  мкмоль на 1 г білка ( $P < 0,01$ ), що дорівнювало його значенню у контролі (швидкість аскорбатзалежного ПОЛ при цьому не змінювалась).

"Універсальність" ундевіту в плані корекції інтенсивності ПОЛ за умов як надлишку, так і нестачі тиреоїдних гормонів, ймовірно, пов'язана з тим, що до його складу входять антиоксиданти і прямої, і непрямої дії, які є не тільки "пасткою" радикалів безпосередньо (такі, як вітаміни Е, С та ін.), але й сприяють індукції антиоксидантних ферментів та нормалізації зміненого при тиреоїдній патології метаболізму ліпідів (зокрема, рибофлавін, нікотинамід).

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність застосування полівітаміну ундевіт в комплексній терапії тиреопатій для підвищення ефективності лікування.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА У МАТЕРИ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОПАТИЯ ПЛОДА

*И.В. Сорокина, В.В. Гаргин*

*Харьковский государственный медицинский университет, Харьков, Украина*

Целью настоящего исследования явилось изучение морфофункционального состояния щитовидной (ЩЖ), вилочковой желез (ВЖ) и надпочечников (Н) у плодов от матерей, больных сахарным диабетом I типа.

Материалом исследования послужили ЩЖ и ВЖ, а также Н от 50 доношенных мертворожденных массой тела 3,0 - 4,3 кг от матерей, страдающих сахарным диабетом I типа, в сравнении с контролем (10 мертворожденных от здоровых матерей, погибших в результате острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения).

Результаты. В ВЖ выявлялись признаки усиления лимфоцитопоэза на фоне задержки эпителиоретикулопоэза. При этом по сравнению с контролем чаще отмечались мелкие дольки с фестончатыми краями без четкого разделения на кору и мозговое вещество. В крупных дольках плотность лимфоцитов достоверно ( $P < 0,05$ ) превышала контроль, выявлена тенденция к уменьшению количества эпителиоцитов, четко выявляющихся при PAS-реакции ( $P < 0,1$ ), а в мозговом веществе отмечались единичные, мелкие тельца ВЖ. Гистохимически в эпителиальных клетках коры и мозгового вещества выявлялись признаки понижения уровня метаболических процессов, о чем свидетельствовала слабо положительная реакция Браше (на РНП) в цитоплазме и умеренно-позитивная реакция Фельгена-Россенбека (на ДНП) в ядре. Вышеуказанное косвенно свидетельствует о невысокой функциональной активности эпителиоцитов, как известно, вырабатывающих близкодействующие и дальнедействующие тимические гормоны. В ЩЖ этих плодов по сравнению с контролем выявлены признаки угнетения тиреоидной функции: преобладали крупные фолликулы, заполненные густым гомогенным невакуолизированным коллоидом. Тиреоидный эпителий уплощен, большая ось клеток часто отклонена от перпендикуляра к базальной мембране фолликула, гистохимически при этом признаков напряженного метаболизма выявлено не было, что подтверждено иммуноморфологически прямым методом Кунса с антисывороткой к  $T_4$  и  $T_3$ . Степень интенсивности свечения тиреоцитов достоверно была ниже контрольной ( $P < 0,01$ ). В коре Н по сравнению с контрольной группой значительно преобладала ширина пучковой зоны, в которой спонгиоциты располагались в виде колончатых структур, в цитоплазме чаще выявлялась яркая реакция Браше, а в ядрах - слабо позитивная реакция Фельгена-Россенбека. Иммуноморфологически в пучковой и фетальной зонах коры выявлялось яркое свечение цитоплазмы клеток при обработке антикортизоловой сывороткой.

Закключение. У плодов от матерей с сахарным диабетом I типа внутриутробно формируется полигландулярная эндокринопатия, характеризующаяся, в частности, развивающимся гипотиреозом на фоне гиперпродукции глюкокортикоидов и, по-видимому, угнетения гормонопродуцирующей активности эпителиоретикулярного компонента тимуса.

## ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ В ПИЩЕВОЙ РАЦИОН СТАРЫХ КРЫС ТИРОЗИНА НА ГЛЮКОКОРТИКОИДНУЮ ФУНКЦИЮ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СИТУАЦИОННОГО СТРЕССА

*Н.В. Топольникова, Е.Н. Горбань*

*Институт геронтологии АМН Украины, Киев, Украина*

Цель работы - изучить влияние введения в пищевой рацион старых крыс предшественника катехоламинов - тирозина - на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников (НП) в условиях воздействия хронического ситуационного стресса (ХСС).

Исследование проведено на 4-х группах крыс-самцов линии Вистар (возраст животных по завершению эксперимента 27 мес). 1-ая группа - контрольные крысы; животных 2-ой группы, начиная с 15-мес возраста подвергали в течение 12 мес воздействию ХСС, который моделировали изменениями (в случайной последовательности) режимов кормления, питья, освещения, содержания в перенаселенных клетках с нерегулярной сменой состава животных; 3-я группа крыс, начиная с 21-мес возраста, получала с пищей тирозин (625 мг на крысу в сутки, 5 раз в неделю, 7 мес); животных 4-ой группы, начиная с 15-мес возраста, подвергали воздействию ХСС на протяжении 2 мес, но по достижении крысами 21-мес возраста в их пищевой рацион ежедневно вводили тирозин по схеме, использованной в 3-ей группе животных. Глюкокортикоидную функцию НП оценивали по интенсивности секреции 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) изолированными НП. Концентрацию 11-ОКС в инкубационной среде определяли флюориметрическим методом.

Интенсивность секреции 11-ОКС изолированными НП старых животных, подвергнутых воздействию ХСС, возросла в 2 раза (контроль -  $85 \pm 7$  мкмоль/кг; группа ХСС -  $173 \pm 19$  мкмоль/кг), что, по данным наших предыдущих исследований, оказывало негативное воздействие на адаптационные возможности организма: снижало физическую выносливость, ухудшало показатели поведенческих реакций. Это может найти объяснение на основании теории, согласно которой усиление секреции глюкокортикоидов, обусловленное стрессом, способствует угнетению чрезмерной реакции ряда регуляторных систем организма в ответ на стрессорные воздействия. Однако при старении, когда приспособительные возможности различных регуляторных систем снижаются, повышенный уровень глюкокортикоидов еще больше угнетает их, что может приводить к значительному ухудшению адаптационных возможностей организма.

В регуляции адренкортикотропной функции гипофиза важную роль играют адренергические структуры гипоталамуса. Мы исследовали особенности влияния на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы введения с пищей предшественника катехоламинов - тирозина.

Исследование показало, что введение тирозина старым крысам, подвергнутым воздействию ХСС, предотвращало повышение интенсивности секреции 11-ОКС изолированными НП (3-я гр. -  $72 \pm 11$  мкмоль/кг), что может играть положительную роль. Скармливание тирозина крысам контрольной группы не вызывало изменений интенсивности секреции 11-ОКС изолированными НП (4-ая гр. -  $94 \pm 14$  мкмоль/кг).

Таким образом, введение тирозина в пищевой рацион старых крыс приводит к торможению глюкокортикоидной функции НП при ХСС, что, весьма вероятно, способствует повышению адаптационных возможностей организма в этих условиях.

## ФАКТОР ПЕРЕНОСУ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ ЯК МОДУЛЯТОР ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ЩУРІВ ІЗ РАДІАЦІЙНО ІНДУКОВАНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

*М.Д.Тронько, І.П.Пастер, Т.А.Любченко\*, О.Г.Голева\*, Л.С.Холодна\*,  
Є.У.Пастер\*, С.Ф.Доніч, Г.А.Замотаєва, Д.М.Гродзінський\**

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, Київ;  
\*Київський національний університет ім.Тараса Шевченка, Київ, Україна*

Одним з можливих наслідків радіаційного ураження щитовидної залози є розвиток стійкого гіпотиреозу. Радіоїод та тривале зниження рівня тиреоїдних гормонів в крові призводять до порушень в імунній системі (зокрема, спостерігається пригнічення Т-клітинної ланки). Використання імуномодуляторів може бути важливим фактором імунореабілітації. Метою нашої роботи було вивчення функціональної активності спленоцитів щурів з радіаційно індукованим гіпотиреозом та їх зміни під впливом імуностимулятора природного походження - фактора переносу, який являє собою низькомолекулярний (до 10 кДа) екстракт лейкоцитів і здатний антигенспецифічно переносити імунні реакції (зокрема, стан гіперчутливості сповільненого типу) від імунізованого організму донора до інтактного реципієнта.

Для моделювання стійкого гіпотиреозу щурам-самцям лінії Вістар масою тіла 100-150 г внутрішньочеревно вводили по 8,325 МБк йоду-131. Концентрації тироксину ( $T_4$ ) та трийодтироніну ( $T_3$ ) в сироватці крові щурів визначали радіоімунологічним методом, а функціональну активність спленоцитів щурів - мікрометодом реакції бласттрансформації лімфоцитів по включенню [ $^3H$ ]-тимідину. В якості мітогенів використовували фітогемаглютинін (ФГА, 12,5 мкг/мл, "Sigma", США) та отримані нами раніше препарати фактору переносу: бичачий до корпускулярного антигену *Staphylococcus aureus* (ФП<sub>бичКАС</sub>) та людський до стафілококового анатоксину (ФП<sub>людСА</sub>) в дозах 1 МОД/мл.

Встановлено, що введення щурам радіоїоду призводить до зниження концентрацій  $T_4$  і  $T_3$  в сироватці крові, які в період з 14-ї до 42-ї доби спостереження становили 29,6%-36,9% відносно контролю, та пригнічення спонтанної проліферації спленоцитів ( $843 \pm 32$  імп/хв/пробу в дослідній групі проти  $1626 \pm 25$  імп/хв/пробу в контрольній групі,  $P < 0,001$ ). Функціональна активність лімфоцитів контрольних та дослідних щурів у відповідь на ФГА-стимуляцію становила  $11436 \pm 101$  імп/хв/пробу ( $P < 0,001$ ) і  $3838 \pm 29$  імп/хв/пробу ( $P < 0,001$ ), відповідно. В присутності ФП<sub>людСА</sub> та ФП<sub>бичКАС</sub> включення [ $^3H$ ]-тимідину в ДНК лімфоцитів контрольних щурів зростало до  $9694 \pm 73$  імп/хв/пробу ( $P < 0,001$ ) та  $10608 \pm 598$  імп/хв/пробу ( $P < 0,001$ ), відповідно, а в ДНК дослідних тварин - до  $3210 \pm 432$  імп/хв/пробу ( $P < 0,001$ ) та  $6903 \pm 3067$  імп/хв/пробу ( $P > 0,05$ ), відповідно.

Таким чином, введення щурам радіоїоду в дозі 8,325 МБк призводить до зниження рівня тиреоїдних гормонів та пригнічення функціональної активності спленоцитів щурів. ФГА, ФП<sub>людСА</sub> та ФП<sub>бичКАС</sub> активують включення [ $^3H$ ]-тимідину в ДНК спленоцитів контрольних тварин і тварин з радіаційно індукованим гіпотиреозом, що вказує на імуномодулюючі властивості досліджуваних препаратів та можливість їх застосування при імунодефіцитних станах.

## **α-ЛІПОЄВА КИСЛОТА У ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ СЕРЦЯ**

*А.М.Урбанович, О.О.Сергієнко*

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна*

Метою дослідження було проведення аналізу особливостей впливу α-ліпоєвої кислоти (ALA) на функціональний стан серцево-судинної системи і систем її вегетативної регуляції за допомогою комп'ютерної системи діагностики (Львів, 1997), динаміку ряду показників метаболізму у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД) із діабетичною автономною нейропатією серця (ДАНС). Обстежено 47 хворих на ІНЦД (23 чоловіки та 24 жінки), середній вік яких становив 42,4±5,6 роки, середня тривалість захворювання – 12,6±6,2 роки. Схеми призначення ALA включали один з наступних можливих варіантів: внутрішньовенні інфузії ALA (Еспа-ліпон, "Еспагма"); внутрішньовенні інфузії ALA з наступним пероральним призначенням ALA; пероральне призначення ALA протягом 8 тиж (600 мг щоденно).

Найбільш частими вегетативними симптомами у хворих були ліпотомії і закрепи, що може вказувати на переважне ураження симпатичних відділів вегетативної нервової системи. Аналіз результатів кардіоваскулярних тестів свідчив про ураження периферичних вегетативних волокон в кардіоваскулярній системі. Встановлено, що у хворих із ДАНС спостерігається збільшення вмісту загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів низької густини, триацилгліцеринів (ТГ), пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту, збільшення вмісту малонового діальдгїду (МДА) в еритроцитах, що, відповідно, призводить до посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і свідчить про активацію оксидативного стресу. Спостерігається посилення активності ацетилхолінестерази (АХЕ) в мембранах еритроцитів, посилення першої фази агрегації тромбоцитів з одночасним пригніченням періоду інертності тромбоцитів (лаг-періоду) до індуктора (тромбіна). Це може свідчити про зменшення стійкості, порушення стабільності ліпідного бішару, перебудову, посилення проникності мембран еритроцитів в умовах хронічної гіперглікемії. Курсове призначення ALA супроводжувалось значним поліпшенням показників кардіотестів, які характеризують парасимпатичний контроль ритму серця, в той час як показники тестів, що ґрунтуються на дослідженні АТ і відображають симпатичні вазомоторні функції, змінились незначно. Після проведеного курсу лікування спостерігався значний регрес ліпотомічних проявів. Окрім того, у більшості пацієнтів спостерігалось зменшення і/або зникнення болю, парестезій, частоти судом м'язів, поліпшення і/або відновлення чутливості. Під час і особливо після проведеного курсу лікування ALA спостерігалось вірогідне зменшення вмісту ЗХ, ТГ, β-ліпопротеїнів, МДА, зростання активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази. Одночасно зменшувались показники агрегації тромбоцитів, активності АХЕ в мембранах еритроцитів і їх осмотичної лабільності; посилювалась активність СОД і нормалізувалась активність АХЕ в мембранах еритроцитів. Все це свідчить про посилення антиоксидантного захисту, стабілізацію ліпідного бішару мембран еритроцитів і нормалізацію їх проникності. ALA сприяє збільшенню періоду інертності тромбоцитів, пригніченню першої фази агрегації тромбоцитів, що вказує на зменшення їх гіперактивного стану. Таким чином, ALA є ефективним засобом у лікуванні ДАНС.

# КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭСТРАЗИН В ЛЕЧЕНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Т. Устинов, И. Б. Скачек

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков; Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

Целью исследований было изучение эстразина (Э) в связи с данными о высокой и длительной его противоопухолевой активности на экспериментальных гормоночувствительных опухолях животных.

В I фазу клинического испытания включено 28 больных с различными стадиями аденокарциномы предстательной железы (АКПЖ) по системе TNM:  $T_{2n-4}N_xM_{0-1c}$ . Возраст больных составил от 57 до 82 лет. Препарат применяется в виде курсового ежедневного ректального введения свечей в течение 5 дней с интервалом между курсами 4 нед. Начальная разовая суточная доза (РСД) составила 200 мг/кг, курсовая доза (КД) - 1000 мг/кг. Эскалация РСД проводилась по модифицированной системе Фибоначчи. РСД при превышении одной свечи разделялась на 2-3 приема. РСД повышали с 200 мг/кг до 1800 мг/кг (КД, соответственно, с 1000 мг/кг до 9000 мг/кг). Всего проведено 82 курса терапии. Всем больным проводилось клиническое и биохимическое исследование крови и мочи, а также определение уровня тестостерона и простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови.

Дозолимитирующей токсичностью была гепатотоксичность (повышение уровня трансаминаз у 5 больных) и тромбоцитопения (у 1 пациента), которые наблюдались с РСД 400 мг/кг. Среди других побочных явлений отмечена диарея у 3 пациентов (вследствие раздражающего действия на слизистую прямой кишки), метеоризм - у 2, головокружение - у 1, боль в животе - у 1, боль в сердце, тахикардия - у 1.

В ходе исследования проводился мониторинг общего ПСА у 21 пациента и тестостерона (Т) у 17 больных. Через 1 мес от начала приема Э у 10 пациентов отмечено снижение уровня ПСА с 1,6 - 61,5 нг/мл до 0,8 - 42,5 нг/мл; у 7 - отмечено повышение этого показателя с 7,3 - 34,0 нг/мл до 10,6 - 45,0 нг/мл; у остальных больных уровень ПСА не изменялся. Перед назначением и сразу после завершения курса приема Э у 10 пациентов отмечено снижение уровня Т с 2,1 - 8,0 нг/мл до 0,8 - 3,8 нг/мл; у 1 пациента отмечен рост Т с 2,4 нг/мл до 3,5 нг/мл. У остальных больных уровень этого гормона не изменялся.

Экспериментально, с целью определения зависимости терапевтического эффекта Э от вводимой дозы, была использована АКПЖ крыс R3327-H Dunning. Крысам с опухолями проводили 3 курса 5-дневного лечения Э в дозах 35 и 100 мг/кг. Интервал между курсами составлял две недели. Результаты исследования показали, что Э обладает отсроченным и пролонгированным действием. В первые два месяца лечения Э его терапевтический эффект не зависит от дозы.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что Э является эффективным и умеренно токсичным препаратом для лечения АКПЖ. Дозолимитирующей токсичностью является гепатотоксичность.

## ПОТРЕБА РАНЬОГО ПОЧАТКУ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ В УЧАСНИКІВ АВАРІЙНИХ РОБІТ НА ЧАЕС: ВИСНОВКИ АНАЛІЗУ ОЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

П.А.Федірко, М.П.Бірук

*Інститут епідеміології і профілактики променевих ушкоджень НЦРМ АМН України, Київ, Україна*

Дослідження здійснено з використанням клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) потерпілих при Чорнобильській катастрофі. Добір репрезентативних груп учасників аварійних робіт для обстеження здійснювався групою епідеміологів незалежно від нас. Внесені до КЕР особи викликалися для комплексного обстеження, що включало визначення вмісту глюкози в крові та сечі, а при наявності факторів ризику діабету - визначення толерантності до глюкози. Всього ендокринологічне обстеження у 1995-1998 роках пройшли 7740 опромінених осіб - учасників аварійних робіт; їх середній вік становив  $44,3 \pm 0,2$  роки.

Встановлено, що розповсюдженість діабету в обстеженій групі зросла від 50,55 на 1000 обстежених осіб у 1994 р. до 128,65 на 1000 первинно обстежених у 1998 р. (табл.).

Таблиця . Розповсюдженість цукрового діабету (на 1000 осіб) в учасників аварійних робіт на ЧАЕС і частка латентного діабету серед них за роки спостереження

| Показники  | Рік обстеження |       |        |        |
|--|----------------|-------|--------|--------|
|  | 1995           | 1996  | 1997   | 1998   |
| Розповсюдженість цукрового діабету, ‰                          | 50,55          | 64,49 | 128,01 | 128,65 |
| Частка латентного діабету в групі хворих на цукровий діабет, ‰ | 48,19          | 54,86 | 51,46  | 35,02  |

Водночас, як бачимо з таблиці, приблизно половину випадків діабету складав латентний діабет, що виявлявся вперше під час нашого обстеження; діабетичний стаж інших хворих становив здебільшого один - два роки. Рівні цукру у крові не були високими, декомпенсація не спостерігалась. Природно, що розповсюдженість діабетичних ретинопатій та типових діабетичних катаракт у такій групі не могла бути значною. Так, частота ретинопатії коливалася від 8,27 до 11,36 на 1000 первинно обстежених, а частота катаракти - від 1,67 до 3,25.

Ретинопатії виявлялись у 6 - 10% хворих на цукровий діабет, діабетична катаракта - у 2 - 3%. Більш детальний аналіз дозволив виявити чітку тенденцію раннього початку розвитку діабетичної ретинопатії у опромінених. Виражені ознаки ретинопатії з'являлись вже через 2 - 3 роки від початку клінічних проявів цукрового діабету. Спостерігалась незвичайно рання поява ексудатів, геморагій в сітківку і склисте тіло. Звертало на себе увагу виражене прогресування ретинопатії при невисоких рівнях цукру і відсутності його значних коливань. Розвиток діабетичної катаракти також починався рано.

Раннє призначення пероральних цукрознижуючих препаратів, а особливо інсулінотерапії, сприяло зупинці розвитку змін на очному дні і стабілізації зорових функцій.

Результати наших досліджень дають підставу стверджувати, що хворі на цукровий діабет, які раніше зазнали або зазнають радіаційного опромінення, потребують від початку хвороби лікування пероральними цукрознижуючими препаратами, а при наявності початкових очних ускладнень - раннього застосування інсулінотерапії.

## АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СРОКАМИ МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ПРОЦЕССЕ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

*Н.В. Филиппова, Л.А. Стулий, С.А. Чумак, Е.А. Будрейко*

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

Целью данного исследования явилось проведение анализа частоты и характера диабетических ангиопатий у детей и подростков 7-18 лет (основная группа – 150 больных) и взрослых 19-27 лет (катамнестическая группа – 25 человек, болеющих сахарным диабетом с детства и наблюдавшихся ранее в клинике Украинского НИИ ОЗДП) с учетом возраста манифестации, пола, длительности и тяжести заболевания.

По данным клинико-лабораторных исследований диабетическая ангиопатия отмечена у 86,9% детей и подростков, в том числе: ангиопатия сетчатки – у 70,3%, диабетическая ретинопатия – у 2,6%, нефропатия – у 40,0%, ангиопатия конечностей – у 66,3% больных, из них макроангиопатия – у 1,2% больных.

В группе взрослых больных сахарным диабетом практически у всех выявлена диабетическая ангиопатия: у 53,4% – ангиопатия сетчатки, у 36,7% – диабетическая ретинопатия (препролиферативная стадия – у 26,6%, пролиферативная стадия – у 10%), у 60,0% – нефропатия, у 73,3% – ангиопатия конечностей, в том числе у 30% – макроангиопатия.

При индивидуальной оценке степени нарушений микроциркуляции у 56,6% детей и подростков установлена функциональная стадия микроангиопатии, у 37,9% – доклиническая, у 5,4% – органическая. У детей до 14 лет доклиническая стадия расстройств отмечалась достоверно чаще (у 63,5%), чем у подростков (у 33,3%,  $P < 0,05$ ) при отсутствии тяжелой стадии, в то время как у 30,0% взрослых больных имелись признаки органической стадии поражения ( $P < 0,001$ ). У лиц мужского и женского пола различий по частоте и характеру поражения сосудов не отмечено.

Наиболее часто сахарный диабет манифестировал в возрасте 6-14 лет (76% больных), что совпадало с периодом интенсивного роста и начала полового созревания. 16,6% обследуемых заболело в возрасте до 5 лет и лишь 1,8% больных – после 15 лет.

При оценке диабетических ангиопатий в зависимости от длительности сахарного диабета установлено, что легкие нарушения микроциркуляции (доклиническая стадия) достоверно чаще встречались в группе больных с длительностью заболевания до 1 года (74,2%), а тяжелые расстройства – у больных со стажем заболевания более 10 лет (30,8%,  $P < 0,01$ ). Функциональные нарушения преобладали у больных с длительностью заболевания 5-9 лет.

Отмечена прямая зависимость тяжести заболевания от качества метаболического контроля и компенсации заболевания. Так, если в первые 6-7 лет болезни не была достигнута стойкая компенсация заболевания в результате использования плохого очищенных инсулинов или несоблюдения больными инсулинового и диетического режимов, то в дальнейшем у значительной части больных формировалась диабетическая нефропатия. Прослеживается частое сочетание диабетической ретинопатии и нефропатии (у 60% больных). Микроангиопатии нижних конечностей у детей практически не диагностируются, хотя доклиническая стадия по данным термографии и капилляроскопии выявлена у 33% больных.

# ДИНАМІКА СТАНУ КЛІТИННОГО І АНТИТИРЕОЇДНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ, ОПЕРОВАНИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КРІОГЕННОГО ЛІКУВАННЯ

*В.В.Хазієв*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

Одним із важливих ефектів локального застосування наднизьких температур є їх імунокоригуюча дія на організм людини (R.I.Ablin, 1995; А.А.Цуцаєва і співавт., 1991). Метод інтраопераційного мультифокального дозованого кріовпливу (ІМДК) при хірургічному лікуванні хронічного аутоімунного тиреоїдиту, який розроблено та клінічно апробовано у хірургічному відділенні УкрНДІФЕЗ, довів свою безпечність і значну імунокоригуючу дію (Ю.І.Караченцев і співавт., 1997, 1998). Аналіз отриманих експериментальних і клінічних даних дав змогу припустити можливість позитивної дії ІМДК і при такій імунозалежній патології, як ДТЗ.

Для оцінки ефективності лікування хворих на ДТЗ методом ІМДК були обстежені 20 хворих. Особлива увага приділялася вивченню динаміки імунного стану у пацієнтів безпосередньо після операції і через 1, 2, 3 міс. Для порівняння вивчалися аналогічні показники у 34 здорових донорів і 20 хворих на ДТЗ, оперованих без застосування ІМДК.

До операції позитивні індекси антитіл до мікросомального антигену (АТ до МА) і до тиреоглобуліну (АТ до ТГ) виявлялися у хворих, оперованих із застосуванням ІМДК, відповідно, у 65% і 50% випадків, а у хворих, оперованих за звичайною методикою, - у 65% і 53% випадків.

Через 1-3 міс після операції у осіб, оперованих з використанням ІМДК, АТ до МА виявлені у 60 %, а АТ до ТГ - у 40 % хворих. Крім того, серед цієї групи хворих у 50% випадків індекси антитіл були слабо позитивними. Протилежна тенденція виявлена у хворих, оперованих без застосування ІМДК: АТ до МА виявлені в аналогічний термін у 83 % хворих, а АТ до ТГ - у 66 %, що свідчить про прогресування або розвиток аутоімунної агресії до тканини щитовидної залози.

Вивчення показників клітинного імунітету свідчить про аналогічну динаміку. У хворих на ДТЗ після операції із застосуванням ІМДК через 2-3 міс встановлена вірогідна тенденція до нормалізації коефіцієнта співвідношення (Т-хелпери/Т-супресори). Слід підкреслити, що така закономірність реалізується за рахунок майже повного відновлення кількості Т-супресорів. Крім того, відмічається нормалізація вмісту Т-активних лімфоцитів, кількість яких через 2-3 міс знижується у 1,5-2 рази.

Після звичайного хірургічного лікування у хворих на ДТЗ через 3 міс зберігається значний дисбаланс у системі клітинного імунітету, про що свідчить, перш за все, порушення рівноваги коефіцієнту співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів.

Таким чином, у найближчі строки після застосування ІМДК під час операції з приводу ДТЗ спостерігаються такі чіткі тенденції: 1) гальмування процесів аутоагресії до тканини щитовидної залози, які вважаються однією з причин післяопераційного гіпотиреозу; 2) нормалізація системи імунного нагляду в організмі.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕРЛИТИОНА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

*В.Н. Хворостинка, Т.А. Моисеенко, О.И. Москаленко*

*Харьковский государственный медицинский университет, Харьков, Украина*

На базе эндокринологического отделения Харьковской облклинической больницы обследовано 40 больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с полинейропатиями нижних конечностей (ПНП), контрольная группа состояла из 22 больных ИЗСД. Сочетание ПНП и микроангиопатий нижних конечностей (МАПНК) выявлено у 24 больных, из них 14 имели I стадию, 10 - II стадию МАПНК. Состояние компенсации углеводного обмена наблюдалось у 15 пациентов, субкомпенсация имела место у 25 больных.

Пациенты контрольной группы получали инсулинотерапию и внутримышечные инъекции никотиновой кислоты. Пациенты исследуемой группы, кроме инсулинотерапии, принимали берлитион (этилендиаминовая соль  $\alpha$ -липоевой кислоты) по 300 мг в инфузиях на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия ежедневно в течение 2 нед.

В результате проведенного лечения все пациенты отмечали выраженное субъективное облегчение - эффект терапии оценили как "хороший" 22 пациента, "очень хороший" - 18 пациентов, что подтверждалось положительной динамикой сенсорных и трофических нарушений. В конце курса лечения берлитионом выявлено улучшение показателей периферического кровотока по результатам исследования пульса на *a. dorsalis pedis*, *a. tibialis posterior* с помощью ультразвукового доплера. На реовазограммах конечностей наблюдалось увеличение объемного кровотока, устранялись явления спастикоатонии, гипер- и атонии сосудов. При термографии нижних конечностей площадь зон гипотермии уменьшалась. Улучшались также показатели системной гемодинамики - повышался объем клубочковой фильтрации.

Берлитион обладает антиоксидантной активностью - выявлено достоверное снижение содержания МДА в сыворотке и эритроцитах пациентов, снижался показатель перекисной резистентности эритроцитов. Нормализовалась активность ферментов системы антиоксидантной защиты (каталазы, пероксидазы, церулоплазмина), до начала лечения индуктивно повышенная. Берлитион оказывал гиполипидемическое действие - уровень общего холестерина и  $\alpha$ -липопротеидов по окончании курса достоверно снижался. У больных контрольной группы нормализации показателей перекисного окисления липидов и липидного баланса не наблюдалось. У большинства пациентов (как правило, имевших сочетание ПНП и МАПНК) на фоне инфузий берлитиона или вскоре после них отмечались явления, которые авторы назвали эффектом рециркуляции ишемизированных зон: ощущение подергивания, онемения в пальцах стоп, исчезающие самостоятельно через 1-2 ч после инфузии. У пациентов с тенденцией к повышению артериального давления выявлялись более высокие цифры АД, тяжесть в голове, туше головные боли. Данные явления легко устранялись назначением мягких гипотензивных препаратов (адельфан, коринфар). Более отчетливыми церебральными эффектами были при быстром темпе инфузий - 300 мг за 30 мин.

Таким образом, берлитион обладает антиоксидантным, гиполипидемическим, нейропротекторным действием, улучшает периферическое кровообращение и является препаратом выбора для лечения ПНП и сочетания ПНП и МАПНК у больных ИЗСД. Терапию берлитионом целесообразно начинать на фоне субкомпенсации углеводного обмена, в этом случае пациент застрахован от эпизодов гипогликемии. Пациентам, у которых к началу лечения берлитионом углеводный обмен компенсирован, желательно снизить суточную дозу инсулина на 2-4 ЕД и предупредить больных о возможности гипогликемий, особенно на фоне инфузий.

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИИ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ОРГАНОВ САМЦОВ КРЫС НА КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАГОНА И НИФТОЛИДА

*Л.В. Чайковская, У.О. Калейс, О.В. Сачинская, Е.В. Бахмач*

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

Комбинированное применение агонистов ЛГ-РГ и блокаторов клеточных рецепторов андрогенов является наиболее эффективным методом лечения прогрессирующего рака предстательной железы. Реакция тканей нормальной предстательной железы на андрогенную депривацию позволяет прогнозировать терапевтический эффект у больных раком простаты при аналогичных фармакологических воздействиях.

Целью исследования было изучение гормональных и биохимических механизмов фармакологического воздействия агониста ЛГ-РГ сурфагона (ВАРЕКС Ltd, Латвия) в сочетании с флутамидом (нифтолидом) на вентральную долю предстательной железы (ВП), коагулирующую железу (КЖ) и семенные пузырьки (СП) крыс.

Опыты были проведены на половозрелых самцах крыс линии Вистар. Препараты вводили совместно или раздельно, ежедневно, в течение 30 дней: сурфагон в дозах 25-50-100 мкг/кг, подкожно; нифтолид в дозе 10 мг/кг, перорально, в виде суспензии в геле Дорфмана.

Под влиянием сурфагона масса добавочных половых желез уменьшалась на 20-25%, что сопровождалось снижением уровня биоактивного ЛГ (био-ЛГ) и тестостерона (Т) в плазме крови, соответственно, в 1,6-2,2 раза и 1,9-3 раза. Общее содержание нуклеиновых кислот и белка в ВП существенно не менялось.

После введения нифтолида наблюдалось снижение массы добавочных половых желез на 17-26% на фоне повышенного уровня био-ЛГ и Т. Общее содержание ДНК, РНК и белка существенно не менялось ни в ВП, ни в семенниках.

При совместном введении сурфагона и нифтолида имело место потенцирование фармакологического эффекта. Это выразилось в уменьшении массы ВП на 76-85%, КЖ - на 71-76%, СП - на 54-67%, а также в снижении массы эпидидимисов (на 51-61%) и семенников (на 28-33%) по сравнению с контролем. Кроме того, наблюдалось значительное снижение количества клеток в ВП и общего содержания ДНК, РНК и белка как в простате, так и в семенниках крыс. Содержание гормонов (био-ЛГ и Т) в плазме крови животных снижалось, соответственно, в 2,3-2,7 раза и 3-3,6 раза по сравнению с контролем. Максимальный антипростатический эффект, близкий к эффектам кастрации, достигнут при дозе сурфагона 50 мкг/кг в сочетании с нифтолидом.

Данные об уменьшении содержания биополимеров в простате и семенниках свидетельствуют о подавляющем действии изученных комбинаций препаратов на фундаментальные биосинтетические процессы в андрогензависимых органах. Механизмы указанных эффектов состоят в угнетении секреции ЛГ и Т и блокаде действия андрогенов на клеточном уровне.

Комбинированное применение сурфагона и нифтолида может быть рекомендовано для клинического изучения у больных раком предстательной железы.

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УКРАИНЕ

*А.Д. Чернобров, И.В. Комиссаренко*

*Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации  
эндокринных органов и тканей МЗ Украины. Киев, Украина*

В структуре общей заболеваемости населения тиреоидная патология занимает важное место. Особую актуальность приобретают в последние годы доброкачественные и злокачественные новообразования щитовидной железы, что связано и с ухудшением экологической ситуации, и с последствиями аварии на ЧАЭС.

Заболеваемость населения Украины узловыми формами зоба ежегодно увеличивается. Так, в 1990 г. официально было зарегистрировано 9,3 случаев узловых форм зоба на 100 тыс. населения, в 1998 г. - 31,9. Среди детей частота узловых форм зоба выросла с 3,2 случаев в 1992 г. до 8,9 на 100 тыс. детей в 1998 г. В Житомирской, Киевской, Черниговской областях и г. Киеве этот показатель вдвое выше, чем в Украине как среди взрослого, так и детского населения. При массовых обследованиях населения узловые формы зоба нами выявлены в среднем в 1,5% обследованных и их частота зависит от возраста, пола обследованных, достигая в возрастной группе 40-59 лет - 17,2%, а в возрастной группе 60 и более лет - 27,6%.

Наряду с ростом узловых форм зоба отмечается увеличение частоты рака щитовидной железы (РЩЖ). На догоспитальном этапе РЩЖ методом тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии был установлен у 8% обследованных больных с узловыми формами зоба. Заболеваемость населения РЩЖ в различных регионах Украины постоянно растет (с 0,62 случаев в 1981 г. до 1,08 в 1985 г. на 100 тыс. населения и с 1,35 в 1986 г. до 4,0 в 1998 г.). Более интенсивный рост заболеваемости населения РЩЖ наблюдается с 1990 г., в первую очередь, за счет Житомирской, Киевской, Черниговской областей и г. Киева, в результате чего и удельный вес больных РЩЖ в этих регионах среди всех больных Украины увеличился с 17,3% в 1990 г. до 28,3% в 1998 г.

Рост заболеваемости РЩЖ установлен также за счет детского населения, подростков и лиц до 30 лет. Так, за 1981 - 1985 гг. показатели заболеваемости среди детей выросли всего с 0,05 до 0,06 случаев, а с 1986 по 1998 гг. - с 0,06 до 0,37 на 100 тыс. детского населения. Более половины заболевших детей (55%) приходится на вышеперечисленные области, в которых до аварии на ЧАЭС не отмечалось ни одного случая РЩЖ. В последние годы аналогичная картина наблюдается и среди подростков и лиц до 30 лет.

На протяжении ряда лет соотношение заболевших РЩЖ мужчин и женщин составляло 1 : 4, среди девочек и мальчиков - 1:1,5 - 1 : 2.

По материалам клиники частота РЩЖ среди прооперированных больных с узловыми формами зоба составила 19,6%, в т.ч. с солитарными узлами - 21,1%, при многоузловом зобе - 18,8%, смешанном - 14,7%. Среди прооперированных мужчин с узловыми формами зоба РЩЖ встречался у 25,0%, среди женщин - у 18,7%. Удельный вес папиллярного рака составлял 86,3%, фолликулярного - 6,9%, микрокарцином - 3,9%, анапластического - 2,0%, медулярного - 1,7%.

## ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ЖЕНЩИН С ГЕСТАГЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Е.В. Чистякова, Т.П. Левченко, Т.К. Гура*

*Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков, Украина*

Целью настоящего исследования было изучить адаптационные особенности женщин с гестагенным сахарным диабетом (ГСД). У 15 женщин с ГСД изучались особенности поведения во фрустрационных ситуациях с помощью ассоциативного теста С.Розенцвейга. Тревожность и стрессоустойчивость исследовались с помощью опросника Спилберга в адаптации Ю.Ханина и теста на самооценку стрессоустойчивости личности.

Неадекватное реагирование в ситуациях фрустрации демонстрировали  $80,0 \pm 11,0\%$  испытуемых. Среди ведущих тенденций в  $53,0 \pm 13,0\%$  случаев встречались внешнеобвинительные реакции, в  $40,0 \pm 3,0\%$  - стремление брать ответственность на себя для решения проблем, в  $7,0 \pm 7,0\%$  случаев – требование решения проблем от окружающих. Коэффициент социальной адаптации в группе испытуемых с ГСД оказался сниженным до  $43,5\%$  и уступал известным нормативным данным более, чем на  $18,0\%$  (Н.А.Тарабрина, 1984). Уровни личностной и адаптивной тревожности в исследуемой группе расценены как высокие. Стрессоустойчивость по данным самооценки испытуемых – выше среднего уровня. Полученные данные свидетельствуют, что переоценка собственных способностей к разрешению стрессовых ситуаций вызывает разногласие с требованиями социума и высокую ситуативную тревожность.

## ВПЛИВ РОСЛИННОЇ ОЛІЇ НА СТАТЕВУ ФУНКЦІЮ САМОК

*Е.Є. Чистякова, Л.Б. Литвінова*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна*

У попередніх дослідженнях показано, що природні рослинні олії пригнічують репродуктивну функцію у ссавців різних видів та статі (Л.Б. Литвінова, 1990). Вважають (В.М. Березовский, 1973), що безпліддя у самок шурів можуть викликати продукти окислення жирів, які виникають внаслідок старіння олії. З метою перевірки цього положення нами виконане експериментальне дослідження, в якому було вивчено вплив рослинної олії із різним строком зберігання на функціональну активність репродуктивної системи самок. Активність статеві системи оцінювали за показниками естрального циклу (тривалості і фазової структури). Цитологічну картину вагінальних мазків вивчали у червні місяці протягом 16-денного періоду до і після введення олії. Щурам з регулярним циклюванням у перший день після еструсу (тічки) вводили одноразово внутрішньом'язово 0,2 мл кісточкової олії. Перша група тварин отримувала свіжу олію, а друга - ту ж саму олію після дворічного терміну її зберігання (при 18-20°C), тобто прострочену. Контрольні самки отримували одну або 10 ін'єкцій фізіологічного розчину.

У інтактних самок шурів з 4-5-денним естральним циклом тічковий період був значно меншим ( $P < 0,001$ ), ніж міжтічкова стадія. Вихідна тривалість циклу та його стадій у різних групах самок статистично не відрізнялась. Не виявлено вірогідної різниці у показниках циклу в умовах введення фізіологічного розчину. Тобто маніпуляції, що пов'язані з ін'єкціями, не впливали на статеву систему. Після введення свіжої кісточкової олії (I гр.) була зареєстрована відсутність естрального циклу у 67 % випадків. У шурів, у яких зберіглося циклювання, спостерігалось подовження тривалості циклу до  $9,5 \pm 0,88$  діб (проти  $4,91 \pm 0,09$  діб до впливу;  $P < 0,001$ ) за рахунок збільшення міжтічкової стадії на 164 % і укорочення періоду тічки з  $1,80 \pm 0,08$  діб до  $1,25 \pm 0,13$  діб ( $P < 0,02$ ). Частота появи еструсів після введення свіжого зразка олії зменшувалась з  $3,11 \pm 0,11$  до  $1,22 \pm 0,24$  ( $P < 0,001$ ). Подовження міжтічкової фази циклу може бути наслідком лютеотропної дії олії або результатом пригнічення фолікулогенезу у яєчниках, що призводить до зниження рівня естрогенів. На користь цього припущення є дані про те, що ненасичені жирні кислоти, які входять до складу олії, можуть пригнічувати гонадальну секрецію оваріальних андрогенів та естрогенів, що, в свою чергу, сприяє гальмуванню фолікулогенезу та порушує статевий цикл.

Зміни естрального циклу шурів, яким вводили олію з простроченим строком придатності, мали односпрямований характер з такими у самок I групи. Однак у цих умовах збільшувалась ( $P < 0,05$ ) кількість шурів, які циклювали (83 % проти 33% у I гр.). Тривалість міжтічкової фази ( $5,5 \pm 0,84$  діб проти  $3,22 \pm 0,08$  діб до впливу;  $P < 0,05$ ) мала тенденцію до укорочення у порівнянні з такою у піддослідних тварин I групи ( $8,5 \pm 0,88$  діб). Отже, якщо під час старіння олії і виникають продукти окислення жирів, то вони навряд чи сприяють пригніченню статеві системи.

Таким чином, отримані результати свідчать, що незалежно від терміну зберігання рослинна олія негативно впливає на репродуктивну функцію самок.

## ВЛИЯНИЕ КОДИРУЕМОГО ПЛАЗМИДОЙ СОМАТОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА НА ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ОТВЕТ СПЛЕНОЦИТОВ У МЫШЕЙ

В.В.Шклярчук, Н.А.Филенко\*

Институт геронтологии АМН Украины, Киев; \*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев, Украина

Целью исследований являлось изучение влияния СТГ на пролиферативный ответ спленоцитов мыши после введения в мышцы плазмиды, содержащей кДНК гормона роста человека (чСТГ).

*Создание экспрессирующего вектора, выделение плазмидной ДНК и введение её животным.* Вставка чСТГ была переклонирована из низкокопийного вектора pAVE2hGH22K в эукариотический экспрессирующий вектор pсДНК3.1 (Invitrogene) по сайтам EcoRI и BamHI. Плазмидную ДНК из клеток E.coli XL выделяли щелочным лизисом на анионообменных колонках фирмы "Qiagene"(Франция). В опыте (n=5) использовали 18-недельных самок мышей линии BALB/c. Для анестезии им внутривенно вводили 150 мкл 2% тиопентала натрия. Плазмиду в количестве 50 мкг (в 50 мкл фосфатно-солевого буфера) вводили в четырёхглавые мышцы опытных мышей. После этого с двух сторон от места инъекции вводили электроды из нержавеющей стали (d=0,4мм) и с помощью электропоратора Introgen (Молдавия) подавали 6 импульсов напряжённостью 100 В и длительностью 50 мс. Контрольным мышам (n=5) вводили 50 мкл фосфатно-солевого буфера и электропорировали в том же режиме. Животных забивали на 10 день и отбирали образцы тканей для последующих исследований.

*Перенос ДНК по Саузерну и гибридизация на фильтрах* 10 мкг ДНК разрезали рестриктазами EcoRI и BamHI, разгоняли в 1 % агарозном геле, переносили на нейлоновый фильтр и гибридизовали с радиоактивным зондом к EcoRI/BamHI фрагменту кДНК чСТГ. Локализацию полос выявляли после экспозиции сгибридизовавшегося и отмытого фильтра с рентгеновской плёнкой Kodak.

*Перенос РНК по Нозерну и гибридизация на фильтрах* 10 мкг РНК разделяли в 0,8 % денатурирующем геле, переносили на нейлоновый фильтр и гибридизовали с тем же радиоактивным зондом, что и при Саузерн-гибридизации.

*Пролиферацию спленоцитов in vitro* при стимуляции конканавалином А (5 мкг/мл) изучали по приросту числа метаболически активных клеток в тесте с восстановлением тетразолиевой соли.

Нами было показано, что через 10 дней после инъекции ДНК чСТГ она присутствует в мышцах всех опытных животных, в то время как Саузерн-гибридизацией с ДНК, выделенной из мышц контрольных мышей, не было выявлено ДНК соответствующей чСТГ. Наличие экспрессии кДНК чСТГ на уровне транскрипции было показано с помощью Нозерн-гибридизации, и таким образом выявлено иРНК чСТГ в мышцах всех опытных мышей, а также показано её отсутствие в мышцах всех контрольных мышей. По данным литературы СТГ повышает клеточность тимуса и стимулирует пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Мы также получили увеличение клеточности тимуса с  $60,9 \pm 14,53$  млн. клеток в контроле до  $69,94 \pm 29,67$  млн. в опыте, а также увеличение клеточности селезёнки с  $67,76 \pm 14,26$  млн. клеток в контроле до  $90,84 \pm 5,14$  млн. в опыте, и усиление пролиферативной активности спленоцитов с  $(1,5 \pm 1,12) \cdot 10^{-2}$  ед. опт. пл. в контроле до  $(10,2 \pm 5,17) \cdot 10^{-2}$  ед. опт. пл. в опыте.

Таким образом, результаты настоящих исследований показывают, что плазида, содержащая кДНК чСТГ, после внутримышечного введения попадает внутрь клетки, с кДНК транскрибируется соответствующая иРНК и, очевидно, продуцируется и выделяется в кровь СТГ, который приводит не только к повышению клеточности лимфоидных органов, но и к усилению функциональных свойств спленоцитов.

# ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ АДАПТИВНОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ НАСЛЕДОВАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА

С.А.Штандель, С.А.Финогенова<sup>1</sup>, Л.А.Атраментова<sup>2</sup>

Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков; <sup>1</sup>Институт ревматологии РАМН, Москва, Россия; <sup>2</sup>Харьковский государственный университет, Харьков, Украина

Целью настоящего исследования было выяснить влияние адаптивности признака на особенности его наследования на примере сахарного диабета (СД) I типа.

Для характеристики адаптивности СД I типа были изучены показатели плодовитости у женщин в пострепродуктивном возрасте в популяции и среди больных СД I типа. Для оценки генетической детерминации СД I типа была протестирована мультифакториальная квазинепрерывная модель D.Falconer'a. Степень гибридности пробанда определялась согласно Morton. Анализ полученных данных проводился методами параметрической и непараметрической статистики.

Было показано, что больные СД I типа обладают пониженной адаптивностью. У пациенток с этой патологией отмечается большее, чем в популяции, число мертворожденных на одну женщину ( $0,14 \pm 0,04$  и  $0,004 \pm 0,004$ , соответственно,  $P < 0,001$ ), увеличение индекса дифференциальной плодовитости ( $F$ ) ( $0,56$  и  $0,32$ , соответственно,  $P < 0,05$ ) и снижение общего числа беременностей ( $2,57 \pm 0,21$  и  $4,30 \pm 0,08$ , соответственно,  $P < 0,05$ ). Снижение репродуктивных показателей у больных СД I типа прямо коррелирует с уменьшением вклада генетических факторов в детерминацию признака – коэффициент наследуемости в "узком смысле" значительно меньше такового при СД II типа ( $50,69 \pm 9,04$  % и  $74,43 \pm 6,05$  %, соответственно,  $P < 0,05$ ). В результате тестирования модели D.Falconer'a было показано, что СД I типа наследуется полигенно сцепленно со значительным эффектом главного гена. Выявлено наличие нелинейных генетических взаимодействий в детерминации признака – в вариантах разложения фенотипической дисперсии присутствовали оценки генетических доминантной ( $G_D$ ) и эпистатической ( $G_{AA}$ ) компонент. Манифестация СД I типа в значительной степени зависит от средовых факторов ( $E = 43,78$  %). Популяционные процессы также непосредственно влияют на проявление признака. Семейное накопление СД I типа увеличивается с ростом гибридности пробанда:  $0,0 \pm 1,0$  % - I степень гибридности и  $3,5 \pm 1,5$  % - IV степень гибридности. Было показано влияние гибридности на возраст манифестации заболевания  $-\eta^2 = 11,2$  %,  $P < 0,001$ . У больных пониженной гибридности СД I типа начинался на 10-14 лет позже, чем в других группах. Таким образом, изменение места жительства у лиц, родившихся в ограниченной популяции, ведет к развитию заболевания даже при минимальной дозе патологических генов.

На примере СД I типа было показано, что низкая адаптивность признака коррелирует со снижением доли генетических факторов в его детерминации, наличием межлокусных и межallelельных нелинейных взаимодействий, которые, в свою очередь, препятствуют фенотипическому проявлению признака. Отмечено и влияние популяционных процессов на манифестацию заболевания.

## 2-АРИЛ-6, 7-ДИМЕТОКСИЗОІНДОЛІНОНИ - НОВИЙ КЛАС НЕСТЕРОЇДНИХ АНТИАНДРОГЕНІВ

Ф.Г. Яременко, В.М.Вакула, І.В.Сидорова

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків, Україна

Розширення арсеналу нестероїдних антиандрогенів, позбавлених негативних побічних ефектів, являє собою найбільш перспективний напрямок в хімії антиандрогенів. У патентній літературі існують відомості про антиандрогенний ефект анілідів бензойних кислот. 2-Арил-6,7-диметоксизоіндолінони (1) можна розглядати як структурні аналоги таких сполук, з тією суттєвою різницею, що амідний фармакофор в 1 є жорстко фіксованим. Синтез таких сполук здійснено нами вперше відновлювальним амінуванням опіанової кислоти з використанням заміщених анілінів. При цьому вибір останніх здійснювався таким чином, щоб як замісники виступали радикали: F (1а), FC<sub>3</sub> (1б), CH=CH-CO<sub>2</sub>H (1в), які частіше за все зустрічаються в структурі антиандрогенів. Структура отриманих сполук підтверджена даними ІЧ, ЯМР та мас-спектрів.

Дослідження антиандрогенної активності цих синтезованих сполук проведено на статевонезрілих самцях шурів популяції Вістар, кастрованих за два тижні до початку експерименту. Сполуки, розчинені у кісточковій олії, вводили під шкіру щоденно протягом 7 діб. Разова доза дорівнювала 12,3 мг на кг маси тіла, що було еквімолярно 10 мг ніфтоліду, відомого нестероїдного антиандрогену, який ми використали як препарат порівняння. Ніфтолід у цій дозі при аналогічній схемі введення гальмує стимулюючу дію тестостерону на акцесорні статеві органи (О.Г. Резніков та ін., 1997). Для визначення антиандрогенного ефекту сполуки вводили разом з підшкірним введенням тестостерону пропіонату (ТП, 1 мг на кг маси тіла). Тварин було забито наступної доби після останньої ін'єкції. Показником антиандрогенної активності була ступінь пригнічення андрогенного ефекту ТП.

Серед згаданих вище сполук найбільші антиандрогенні властивості притаманні субстанціям 1а та 1в. Так, введення ТП кастрованим тваринам викликало значне зростання маси андрогензалежних органів. Сумісне призначення ТП та ніфтоліду блокувало андрогенний ефект: маса сім'яних пухирців (СП), передміхурової залози (ПЗ) та *m. Levator ani* (LA) зменшувалась, відповідно, на 67, 60 та 42 %, що узгоджується з даними літератури.

Введення субстанції 1а, також знижувало андрогенний вплив ТП на органи-мішені: маса СП зменшувалась на 54 %, ПЗ - на 37 %, LA - на 25 %, порівняно з тваринами, що отримували лише ТП. При сумісному введенні ТП та субстанції 1в так само спостерігалось падіння маси СП - на 53 %, ПЗ - на 45 %, LA - на 17 %.

Таким чином, вперше синтезованим 2-арилізоіндолінонам притаманний виразний антиандрогенний ефект, який мало відрізняється від ефекту ніфтоліду. Той факт, що введення самих сполук 1а та 1в (без ТП) ніяк не змінювало маси андрогензалежних органів, вказує на відсутність у цих субстанцій андрогенних та анаболічних властивостей.

Отримані дані свідчать про перспективність подальшої розробки ряду 2-арил-6,7-диметоксизоіндолінонів з метою пошуку субстанцій-лідерів для створення нових нестероїдних антиандрогенних препаратів.

## ЗНАЧЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ У ФОРМУВАННІ МІНЛИВОСТІ ВИДОВОГО СТАНУ ТА ПОПУЛЯЦІЙНОГО РІВНЯ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА

*І.В.Ячкуринська, І.Й.Сидорчук, І.І.Чапай, К.І.Павлуник*

*Буковинська державна медична академія, Чернівці, Україна*

Відомо, що цілий ряд патологічних станів, обумовлених ентеробактеріями (шигелами, сальмонелами, протейями та ін.), формує кишковий дисбактеріоз. Разом з тим, нами в попередніх дослідженнях було показано, що патологічний стан внутрішніх органів може призводити до відповідних змін видового стану та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки.

Проведено обстеження 27 хворих на цукровий діабет (ЦД) II типу у віці від 18 до 59 років, а також 25 практично здорових людей (контроль). Всі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері в період 1997-1999 рр. і отримували базову терапію. Для виключення впливу специфічної терапії вивчення видового стану та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки в основній групі проводили до початку лікування.

Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори товстої кишки визначали у відповідності з методичними рекомендаціями (1986-1998). Виділені мікроорганізми ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями та за антигенною структурою в реакції аглютинації. Популяційний рівень кожного таксона виражали у вигляді десяткового логарифму (lg КУО/г).

Результати мікробіологічного дослідження видового складу та популяційного рівня мікрофлори кишечника обстежених хворих на ЦД II типу показали, що у 9 (33,33%) хворих настає елімінація найбільш фізіологічно корисних анаеробів – біфідобактерій, а у останніх 18 (66,67%) пацієнтів – виражений дефіцит ( $6,64 \pm 0,37$  lg КУО/г проти  $10,18 \pm 0,52$  lg КУО/г у контролі). Встановлено значне зниження популяційного рівня лактобактерій ( $6,07 \pm 0,27$  lg КУО/г проти  $8,70 \pm 0,51$  lg КУО/г в контролі). Разом з тим, у хворих на ЦД II типу значно зростає популяційний рівень умовно патогенних факультативних мікроорганізмів: бактероїдів, пептокока, кластрідій, ешерихій, протей, цитробактера, стафілококів та дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Важливим, на наш погляд, є забруднення порожнини товстої кишки у хворих на ЦД II типу патогенними ешерихіями: ентеропатогенними, ентеротоксигенними і ентероінвазивними кишковими паличками, а також умовно патогенними мікроорганізмами – пептострептококами, ентеробактером та ін.

Таким чином, у хворих на ЦД II типу формується кишковий дисбактеріоз I–III ступеня (В.М.Бондаренко і співавт., 1998) за рахунок різкого зниження популяційного рівня або ж елімінації біфідобактерій, лактобактерій та ентерококів, зростання популяційного рівня бактероїдів, пептокока, кластрідій, ешерихій, протей, цитробактера, стафілококів, а також забруднення порожнини товстої кишки патогенними ешерихіями та умовно патогенними пептострептококами, ентеробактером та іншими ентеробактеріями. Використання комбінованого бактерійного препарату лінекса для нормалізації вказаних змін не у всіх хворих сприятло відновлювальному ефекту.