

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

---

# **ЕНДОКРИНОЛОГІЯ**

---

1999

Том 4, №1

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

Свідоцтво про державну реєстрацію - КВ № 1600 від 19.06.95

Здано до набору 1.03.99. Підп. до друку 26.03.99. Формат 70x108/16. Офсетний друк.  
Ум.-друк. арк. 10,5. Тираж 250.

Фірма "Есес", 252142 Київ, пр-т Акад. Вернадського, 34/1

# ЗМІСТ

## Оригінальні дослідження

- Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії  
*М.Д.Троцько, В.І.Кравченко, В.І.Турчин, Еро Суоніо\*, О.Я.Боярська\*\*, Т.О.Белінгіо\*\*, М.Гембицький\*\*\*, Я.Б.Кульчинська* 4
- Передопераційна підготовка хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений ентеральним синдромом  
*В.О. Шідловський, І.М. Дейкало, Г.І. П'ятикоп, І.І. Чонка, Р.Д. Левчук, О.В. Шідловський, С.Л. Стадник* 11
- Морфологічна характеристика стану тиреоїдної системи у щурів лінії Вістар з радіаційноіндукованим гіпотиреозом у ранні строки після ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят  
*М.Д. Троцько, І.П. Пастер, І.І. Дроздович, Л.М. Войтенко, С.Ф. Дотіч* 16
- Оцінка стану вегетативної регуляції серця у дітей хворих на цукровий діабет  
*С.Т. Зубкова, О.В. Большова, В.А. Музь* 25
- Клінічна ефективність сульфаніламідів і ендогенний резерв інсуліну у хворих на цукровий діабет II типу  
*Г.Ф. Гейделека* 31
- Показники неспецифічного імунітету та структурні властивості мембран лейкоцитів у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих і нехворих на цукровий діабет II типу  
*Н.О. Зуєва, Л.О. Метелиця, А.С. Єфімов* 38
- Морфометричний аналіз секреторних гранул ендокриноцитів міокарда за умов експериментального цукрового діабету I типу  
*Л.Г. Воскобойник* 44
- Функціональний стан системи гіпофіз-статеві залози при деяких формах ідіопатичного безпліддя у чоловіків  
*О.М. Демченко, В.О. Бондаренко, Є.М. Коренева* 49
- Вплив різних концентрацій  $K^{+}$  на синтез білка та РНК у корі надниркових залоз морських свинок. Ефект низьких концентрацій  
*В.М. Пушкарьов* 55
- Диференціальна діагностика гіперкатехоламінемії ендокринного генезу цитохімічним способом  
*Г.І. Мардар, Т.П. Безверха, Л.А. Кузьмінська, П.М. Ляшук, І.К. Владковський, О.С. Полянська* 61
- Методики збирання добової сечі та відстроченого визначення вмісту глюкози в ній  
*С.Г. Ярмольчук* 67
- Огляди**
- Современные представления о механизмах развития диабетической нефропатии (обзор литературы и собственные данные)  
*А.С. Ефимов, Б.Н. Матюковський, Д.Ч. Тиджеева* 71
- Лікування діабетичної периферичної полінейропатії (огляд літератури і власні спостереження)  
*О.О. Сергієнко, А.М. Урбанович, Ю.Я. Кришко, Ю.О. Маркевич* 86
- Системи гіпофіз-яєчники та гіпофіз-щитовидна залоза у хворих з клімактеричним синдромом і з міомою матки (огляд літератури і дані власного дослідження)  
*Г.Ч. Тиджеева, С.С. Леуш* 97

### Короткі повідомлення

- Формування статевого диморфізму вмісту та обігу біогенних моноамінів у мозку шурів, які зазнали впливу гідрокортизону в пренатальний період онтогенезу  
*Н.Д. Носенко* 106
- Застосування препарату діакамф у лікуванні хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет  
*П.М. Боднар, Л.О. Коточенко, С.І. Мерзлякін* 110
- “Сайзен” у лікуванні дітей з дефіцитом гормону росту та синдромом Шерешевського-Тернера  
*І.В. Матюшко* 112

### Дискусії

- До питання сучасної тактики лікування вузлового та багатовузлового зобу  
*Ю.І. Караченцев* 115

### Некролог

- Пам'яті Ром-Бугославської Олени Семенівни 120

## ЙОДНИЙ ДЕФІЦИТ І СТАН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ПІВНІЧНИХ РЕГІОНІВ КИЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

М.Д.Тронько, В.І.Кравченко, В.І.Турчин, Еро Суоніо\*, О.Я.Боярська\*\*, Т.О.Белінгіо\*\*, М.Гембицький\*\*\*, Я.Б.Кульчинська

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 254114 Київ, Україна; \*Європейський центр з навколишнього середовища і охорони здоров'я ВООЗ, Копенгаген, Данія; \*\*Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 252050 Київ, Україна; \*\*\* Університет Медичних Наук, Познань, Польща*

Проведено епідеміологічне дослідження у трьох населених пунктах Іванківського району Київської області, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і відносяться до контрольованих районів. З метою вивчення тиреоїдної патології обстежено 955 дітей цього району. Збільшення щитовидної залози (ЩЗ) оцінювали пальпаторно та за допомогою ультразвукової діагностики. Ступінь йодної недостатності визначали за рівнем екскреції йоду з сечею. Оцінка результатів досліджень проводилась згідно рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної ради з ліквідації йоддефіцитних захворювань. Виявлено, що захворюваність на ендемічний зоб в Іванківському районі Київської області неоднорідна, серед дітей та підлітків в середньому складає від 15% до 30%. Показники екскреції йоду з сечею свідчать про те, що значна частина населення (біля 40%) перебуває в умовах слабкої та помірної йодної недостатності. Зроблено висновок, що основною причиною підвищеної захворюваності на зоб є недостатність йоду в навколишньому середовищі.

**Ключові слова:** діти, щитовидна залоза, йодна недостатність, ендемічний зоб, дефіцит йоду, наслідки аварії на ЧАЕС, екскреція йоду з сечею.

Йодний дефіцит - глобальна проблема, що охоплює населення значної кількості країн всіх континентів. В його зоні проживає майже 1,5 млрд чоловік, тобто 28,9 % населення світу [1]. Знижений вміст йоду виявлений у ґрунтових водах Західної України та північних областей Поліської зони України [2]. В той же час ці регіони зазнали впливу дії факторів Чорнобильської аварії і в них значне поширення має патологія ЩЗ, в тому числі зоб. У перші роки після аварії аналіз стану ЩЗ фахівцями-ендокринологами засвідчив значне збільшення її об'єму, або велику частоту зоба у місцевостях, що забруднені радіонуклідами [3, 4]. Подібна ситуація спостерігалась і на прилеглих до північних територій України місцевостях Білорусії [5, 6]. Зважаючи на високу тропність ЩЗ до йоду, після аварії великі дози радіоактивного йоду надходили до ЩЗ і накопичувалися там. Наявні публікації свідчать, що опромінення ЩЗ може спричинити тиреоїдити, гіпотиреози, доброякісні і злоякісні пухлини [7-9]. На сьогоднішній день веденом є виникнення раку ЩЗ у дітей внаслідок дії факторів Чорнобильської аварії [10-12].

Щодо виникнення зоба, то, на нашу думку, провідним чинником цієї патології є дефіцит йоду у воді та продуктах, що споживає населення. Цей чинник міг впливати і на розвиток патології, що обумовлена радіонуклідами. Надходження радіойоду у ЩЗ залежало і від наявності йоду

у навколишньому середовищі, дефіцит останнього сприяв захопленню радіоактивного елементу залозою. Цьому сприяла також відсутність адекватної профілактики після Чорнобильської аварії [13]. З іншого боку, розвиток тиреоїдної патології в умовах йодного дефіциту часто модифікується, тому на тлі патології, зумовленої йодною недостатністю, можуть спостерігатися кумулятивні ефекти дії радіоактивного опромінення. Зважаючи на вищенаведене, вивчення стану ЩЗ і екскреції йоду з сечею у дітей з регіонів, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії, набуває особливої ваги.

## Матеріали та методи

Обстежено 955 дітей (458 хлопців, 497 дівчат) віком від 6 до 18 років, що навчаються у школі № 1 міста Іванків, школах сіл Розважів і Олива Іванківського району Київської області. Досліджували стан ЩЗ і екскрецію йоду з сечею у якості показника насиченості організму йодом.

Медичне обстеження дітей виконували згідно з прийнятим у Білорусії Міжнародним протоколом медичного скринінгу і анкетною епідеміологічного опитування дітей, що зазнали впливу факторів аварії на Чорнобильській АЕС [14].

Стан ЩЗ оцінювали відповідно до Міжнародної класифікації захворювань ВООЗ [14]. Ультразвукові дослідження виконували за допомогою апарату "Aloka-260" з використанням лінійного датчика з частотою 5 МГц; при виявленні змін проводили фотографічну документацію ЩЗ. Розміри залози вимірювали за рекомендаціями Brunn [15]. Вміст йоду у сечі визначали згідно реакції Sandell-Kolthoff [16] за методом Dunn et al. [17].

## Результати та їх обговорення

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю наведений у табл. 1, із якої видно, що у кожній віковій підгрупі було від 177 до 216 осіб (за винятком підгрупи 17-18 років, яка нараховує лише 51 особу), приблизно половина з них були чоловічої і половина - жіночої статі.

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

| Місце проживання     | Стать | Вікові групи, роки |      |       |       |       |       | Всього |
|----------------------|-------|--------------------|------|-------|-------|-------|-------|--------|
|                      |       | 6-8                | 9-10 | 11-12 | 13-14 | 15-16 | 17-18 |        |
| м. Іванків           | ч     | 66                 | 52   | 68    | 85    | 52    | 10    | 333    |
| Київської області    | ж     | 59                 | 51   | 86    | 76    | 81    | 7     | 360    |
| с. Розважів          | ч     | 17                 | 7    | 6     | 18    | 17    | 16    | 81     |
| Іванківського району | ж     | 17                 | 11   | 6     | 15    | 15    | 18    | 82     |
| с. Олива             | ч     | 11                 | 8    | 6     | 11    | 8     | 0     | 44     |
| Іванківського району | ж     | 17                 | 15   | 8     | 11    | 4     | 0     | 55     |

Обстеження стану ЩЗ дітей м.Іванків засвідчило, що у віці від 6 до 10 років у 80 - 85 % ЩЗ або не пальпується, або менша 1-ї фаланги великого пальця обстежуваної особи, що відповідає за Міжнародною класифікацією нульовій стадії, тобто зоб відсутній (табл. 2).

У вікових групах 11 - 17 років нульова стадія спостерігалась у 55 - 70 % обстежених. Збільшення ЩЗ зареєстровано, в основному, як початкова стадія зоба. Серед обстежених дітей різної статі і різного віку початкові стадії зоба (1А, 1Б) виявлені у 15 - 30% дітей. Друга стадія зоба виявлялась рідко - із 693 обстежених дітей знайдено тільки 9 таких випадків.

У порівнянні з дослідженнями, що проводились в ендемічних за зобом регіонах [18], частота патології була меншою. Середні розміри ЩЗ, що

визначені за допомогою ультразвукового дослідження, наближались до показників, характерних для районів з незначним дефіцитом йоду [19]. Розміри ЩЗ збільшувались відповідно до віку дітей. У 17 - 18 років вони досягали величин, що характерні для дорослої людини (табл. 3). У всіх вікових категоріях розміри ЩЗ у дівчаток були більшими, ніж у хлопчиків. Взагалі, в середньому у 5,7 % дітей розміри ЩЗ виявились більшими, ніж рекомендовані за норму [20]. У старшому віці (13-18 років) частота таких відхилень була дещо вищою - 7-8%. Порівнюючи дані ехографічних досліджень з пальпаторними, слід вказати на більш високий показник збільшення залози при останніх. Подібна картина розходжень між пальпаторними і ультразвуковими дослідженнями спостерігалась і в дослідженнях інших авторів [21, 19].

Таблиця 2. Результати пальпаторного обстеження щитовидної залози у дітей і підлітків м.Іванків Київської області

| Вікові групи, роки | Стать | Ступінь збільшення щитовидної залози |       |     |       |    |       |   |       |
|--------------------|-------|--------------------------------------|-------|-----|-------|----|-------|---|-------|
|                    |       | 0                                    |       | 1А  |       | 1В |       | 2 |       |
|                    |       | п                                    | %     | п   | %     | п  | %     | п | %     |
| 6-8                | ч     | 56                                   | 84.85 | 10  | 15.15 | 0  | 0.00  | 0 | 0.00  |
|                    | ж     | 50                                   | 84.75 | 8   | 13.56 | 1  | 1.69  | 0 | 0.00  |
| 9-10               | ч     | 41                                   | 78.85 | 10  | 19.23 | 1  | 1.92  | 0 | 0.00  |
|                    | ж     | 38                                   | 74.51 | 9   | 17.65 | 4  | 7.84  | 0 | 0.00  |
| 11-12              | ч     | 51                                   | 75.00 | 14  | 20.59 | 2  | 2.94  | 1 | 1.47  |
|                    | ж     | 60                                   | 69.77 | 18  | 20.93 | 7  | 8.14  | 1 | 1.16  |
| 13-14              | ч     | 61                                   | 71.76 | 15  | 17.65 | 8  | 9.41  | 1 | 1.18  |
|                    | ж     | 47                                   | 61.84 | 15  | 19.74 | 12 | 15.79 | 2 | 2.63  |
| 15-16              | ч     | 41                                   | 78.85 | 9   | 17.31 | 2  | 3.85  | 0 | 0.00  |
|                    | ж     | 45                                   | 55.56 | 19  | 23.46 | 14 | 17.28 | 3 | 3.70  |
| 17-18              | ч     | 7                                    | 70.00 | 2   | 20.00 | 1  | 10.00 | 0 | 0.00  |
|                    | ж     | 3                                    | 42.86 | 1   | 14.29 | 2  | 28.57 | 1 | 14.29 |
| Всього             | ч     | 257                                  | 77.18 | 60  | 18.02 | 14 | 5.44  | 2 | 0.60  |
|                    | ж     | 243                                  | 67.50 | 70  | 19.44 | 40 | 11.11 | 7 | 1.94  |
|                    | ч+ж   | 500                                  | 72.15 | 130 | 18.76 | 54 | 7.79  | 9 | 1.30  |

Таблиця 3. Розміри щитовидної залози (см<sup>3</sup>) у дітей і підлітків м. Іванків Київської області за даними ультразвукового дослідження (M±m)

| Стать | Вікові групи, роки |           |           |            |            |             |
|-------|--------------------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
|       | 6-8                | 9-10      | 11-12     | 13-14      | 15-16      | 17-18       |
| ч     | 2.74±0.25          | 3.73±0.25 | 5.77±0.31 | 9.07±0.31  | 8.38±0.40  | 9.61±1.00   |
| ж     | 3.04±0.31          | 3.64±0.22 | 7.10±0.36 | 10.24±0.45 | 10.63±0.51 | 14.17±1.39* |

\*P < 0,05 у порівнянні з вищевказаним показником.

Слід зазначити, що у 9 дітей за ультразвуковими ознаками виявлено вузловий зоб, але тільки у однієї дитини такий зоб був виявлений попередньо пальпаторно. У 16 дітей при ультразвуковому обстеженні виявлялися дифузні ехонегативні та ехопозитивні зміни структури залози, що нерідко спостерігається при тиреоїдах. Всі діти з виявленою патологією були направлені на дообстеження в Інститут ендокринології та обміну речовин та Науковий центр радіаційної медицини АМН України. За додатковим обстеженням звернулися тільки 8 дітей. Діагноз вузлового зобу та хронічного тиреоїдиту підтвердився у всіх.

Про наявність дефіциту йоду у навколишньому середовищі свідчать результати його визначення у сечі дітей м.Іванків. Було проаналізовано 225 проб сечі (табл. 4).

Таблиця 4. Результати визначення вмісту йоду у сечі дітей і підлітків м. Іванків Київської області

| Вікові групи, роки | Стать | Рівень екскреції йоду з сечею, мкг/л |       |       |       |        |       |      |       |
|--------------------|-------|--------------------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|------|-------|
|                    |       | <20                                  |       | 20-50 |       | 50-100 |       | >100 |       |
|                    |       | п                                    | %     | п     | %     | п      | %     | п    | %     |
| 6-8                | ч     | 3                                    | 11.11 | 12    | 44.44 | 9      | 33.33 | 3    | 11.11 |
|                    | ж     | 1                                    | 3.85  | 11    | 42.31 | 10     | 38.46 | 4    | 15.38 |
| 9-10               | ч     | 0                                    | 0.00  | 1     | 20.00 | 2      | 40.00 | 2    | 40.00 |
|                    | ж     | 1                                    | 9.09  | 3     | 27.27 | 4      | 36.36 | 3    | 27.27 |
| 11-12              | ч     | 3                                    | 11.54 | 9     | 34.62 | 11     | 42.31 | 3    | 11.54 |
|                    | ж     | 5                                    | 15.15 | 6     | 18.18 | 18     | 54.55 | 4    | 12.12 |
| 13-14              | ч     | 3                                    | 7.32  | 10    | 24.39 | 12     | 29.27 | 16   | 39.02 |
|                    | ж     | 2                                    | 6.90  | 7     | 24.14 | 14     | 48.28 | 6    | 20.69 |
| 15-16              | ч     | 0                                    | 0.00  | 3     | 33.33 | 3      | 33.33 | 3    | 33.33 |
|                    | ж     | 3                                    | 17.65 | 2     | 11.76 | 7      | 41.18 | 5    | 29.41 |
| Всього             | ч     | 9                                    | 8.26  | 35    | 32.11 | 37     | 33.94 | 28   | 25.69 |
|                    | ж     | 12                                   | 10.26 | 29    | 24.79 | 53     | 45.30 | 23   | 19.66 |
|                    | ч+ж   | 21                                   | 9.29  | 64    | 28.32 | 90     | 39.82 | 51   | 22.57 |

Середня концентрація йоду у сечі всіх обстежених у середньому складала  $78,3 \pm 4,9$  мкг/л. Відповідно до публікацій багатьох дослідників і рекомендацій ВООЗ [1], рівень йоду у сечі, що перевищує 100 мкг/л, свідчить за нормальну концентрацію йоду в організмі і навколишньому середовищі. Рівні йоду нижчі 100 мкг/л, але вищі 50 мкг/л, свідчать про слабкий ступінь йодного дефіциту, в межах 50 мкг/л - 20 мкг/л відповідають середньому дефіциту, а нижчі ніж 20 мкг/л - характеризують значну, виражену недостатність. Середній показник екскреції цього елемента у дітей м. Іванків з сечею свідчить про слабкий ступінь йодного дефіциту. В той же час між пробами у різних дітей виявлені значні відмінності. У середньому 22, 5% дітей мали рівень екскреції йоду вищий 100 мкг/л (табл. 4). Ще майже у 40% дітей рівень йоду у сечі дорівнював 50-100 мкг/л, тобто у 61% дітей було майже нормальне надходження йоду в організм. У 28,3 % дітей вміст йоду в сечі знаходився у межах 20-50 мкг/л і у 9% дітей

екскреція йоду з сечею була нижчою за 20 мкг/л. Ці дані свідчать, що майже 40% дітей перебувають у стані йодного дефіциту.

Суттєвої різниці в показниках екскреції йоду з сечею в залежності від статі не виявлено. В різних вікових категоріях інколи спостерігалися деякі розбіжності, що може бути пов'язане з відмінностями в харчуванні та іншими факторами.

Таким чином, розповсюдженість зоба у різних вікових категоріях дітей у м. Іванків за пальпаторним обстеженням складала від 16 до 41%, в середньому 29,5%, за допомогою ультразвукового дослідження - 5,7%. Екскреція йоду з сечею нижча за 50 мкг/л спостерігалась у 20 - 40% обстежених дітей різних вікових груп.

У порівнянні з м. Іванків кількість обстежених у двох селах незначна, тому ми наводимо узагальнені середні дані. При пальпаторному дослідженні ЩЗ у 163 дітей с. Розважів I ступінь зоба виявлялася у всіх вікових категоріях і складала від 18% до 40% обстежених. Зоб II ступеня виявлений у 8 дівчаток старших вікових груп. Екскреція йоду з сечею у обстежених дітей с. Розважів становила у середньому  $63,9 \pm 9,7$  мкг/л, суттєвої відмінності у вікових і статевих групах не виявлено.

У с. Олива обстежено 99 дітей. Захворюваність на зоб у дітей с. Олива нижча, ніж у попередньо розглянутих поселеннях, I-A - I-B ступінь зоба спостерігалась у обстежених різних вікових груп в межах від 7% до 27%, зоб II ступеня виявлений тільки у 2 дітей. Показники екскреції йоду у дітей с. Олива у різних вікових групах коливаються. Подібно до даних м. Іванків, помічені різні ступені йодного дефіциту, але середня концентрація йоду у сечі дорівнювала  $69,3 \pm 4,3$  мкг/л.

Отримані дані свідчать, що ступінь ендемії зоба, згідно з стандартами WHO, ICCIDD, у м. Іванків та у селах, що відносяться до Іванківського району Київської області, може бути визначена як слабка та середня. Проведені дослідження вказують на наявність додаткового до радіації фактора - недостатності йоду у навколишньому середовищі, - що може спричинити патологію ЩЗ, або погіршувати її перебіг.

## Висновки

1. Однією з причин збільшення захворюваності на зоб серед дітей і підлітків Київської області є дефіцит йоду в навколишньому середовищі.

2. Майже 40% обстежених дітей Іванківського району Київської області знаходились у стані йодного дефіциту, що може спричинити патологію щитовидної залози або обтяжувати її перебіг.

3. На підставі вивчення стану щитовидної залози та екскреції йоду з сечею м. Іванків та сільські поселення Іванківського району можуть бути віднесені до зони слабого та помірного йодного дефіциту.

4. Одержані дані свідчать про необхідність розробки та проведення профілактичних заходів і розширення досліджень стану щитовидної залози і йодної забезпеченості у населення інших районів Київської області.

## Література

1. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization // Micronutrient series WHO\ NUT, 1994, N 6, 3-4.
2. Савченко П.С. Содержание йода в грунтовых водах Центрального Полесья // Зобная болезнь: Сб. кратких науч. работ, т. 2. К.: Гос. мед. из-во УССР, 1959, 289-290.

3. Пономаренко В.М., Шатило В.І., Маркевич В.Е., Набухотний Т.К. Функціональний стан гіпофізарно-тиреοїдної системи у дітей Житомирської області, що проживають в районах, забруднених радіонуклідами внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС // *Врач. дело.* 1992, № 5, 16-20.
4. Никифорова Н.В., Гринько В.И., Кочубей С.С., Кривакова Е.В. Результаты обследования детского населения Киевской области // *Доклад на симпозиуме Чернобыль-Саасака* (Москва, июнь 30 - июль 2, 1993). Фонд Здравоохранения Имени Саасака, 1993, 57-74.
5. Каплієва М.П. Стан гіпофізарно-тиреοїдної системи і деякі особливості метаболічної адаптації у дітей і підлітків, які зазнали радіаційної дії в результаті аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. канд. мед. наук. Мінськ, 1994.
6. Держицкий В.Е., Аникина И.В., Балакир Е.А. и др. Результаты исследования состояния здоровья детей Гомельской области // *Доклад на симпозиуме Чернобыль-Саасака* (Москва, июнь 30 - июль 2, 1993). Фонд Здравоохранения Имени Саасака, 1993, 23-43.
7. Dumont J.E., Malone J.F., Van Harle A.J. Irradiation and thyroid disease: dosimetric, clinical and carcinogenic aspects. Brussels, CEC, EUR 6713EN, 1980.
8. Larsen P.R., Conrad R., Krudson K. et al. Thyroid hypofunction after exposure to fallout from a hydrogen bomb // *J. Am. Med. Ass.* 1982, **247**, p. 1571.
9. Maxon H.M. Radiation-induced thyroid diseases // *Med. Clin. N.Am.* 1985, **69**, N 5, 1049-1061.
10. Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Большова Е.В. и др. Заболеваемость и клинко-морфологическая характеристика рака щитовидной железы детей и подростков в Украине после Чернобыльской аварии // *Доклад ВОЗ*, 1993, **25**, 1-17
11. Tronko N., Epstein Ye., Oleinik V. et al. Thyroid gland in children after Chernobyl accident (yesterday and today) // *Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future*. Sh. Nagasaki (ed.). Excerpta Medica, Intern. Congress Series 1074, Amsterdam: Elsevier, 1994, 31-46.
12. Likhtarev I.A., Sobolev B.G., Kairo I.A. et. al. Thyroid cancer in the Ukraine // *Nature*. 1995, **375**, p. 365.
13. Sobolev B., Likhtarev I., 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: 1-st Intern. Conf., Minsk, Belarus: 18-22.03.1996. ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg*, 1996, 741-748.
14. Стожаров А.Н., Аринчин А. Н., Петренко С.В. и др. Организация эпидемиологических исследований (протокол совместного международного исследования) // *Аналитико-информационный бюллетень* 1997, **2**, 36-44.
15. Brunn J., Bloek U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddruesenlappen mittels real-time-sonographie // *Dtsch. med. Wschr.* 1981, **106**, 1338-1340.
16. Sandell E.B., Kolthoff I.M. Microdetermination of iodine by a catalytic method // *Microchem. Acta*. 1937, **1**, 9-25
17. Dunn J.T., Grutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, 1993.
18. Кравченко В.І., Литовченко Ю.С., Чорнобров А.Д. та ін. Стан щитовидної залози у населення західних областей України за даними масових обстежень // *Ендокринологія. К.: Здоров'я*, 1992, вып. 22, 52 - 55.
19. Vitti P., Martino E., Aghini-Lombardi F. et al. Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency // *J.Clin. Endocrinol. Metabol.* 1994, **79**, № 2, 600-603.
20. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European school-children: standartizatio of values for assessment of iodine deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 1997, **136**, 180-187.
21. Gembicky M., Stozharov A., Arinchin A. et al. Iodine deficiency in belarusian children as a possible factor stimulating the irradiation of the thyroid gland during the Chernobyl catastrophe // *Environmental Health Perspectives*. 1997, **105**, suppl. 6, 1487-1490.

**Йодный дефицит и состояние щитовидной железы у детей северных регионов Киевской области, которые пострадали вследствие Чернобыльской аварии**

*Н.Д.Тронько, В.И.Кравченко, В.И.Турчин, Еро Суонио\*, О.Я.Боярская\*\*, Т.А.Белинго\*\*, М.Гембыцкий\*\*, Я.Б.Кульчинская*

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 254114 Киев, Украина; \*Европейский центр по окружающей среде и здравоохранению ВОЗ, Копенгаген, Дания; \*\*Научный центр радиационной медицины АМН Украины, 252050 Киев, Украина; \*\*\* Университет Медицинских Наук, Познань, Польша*

Проведено эпидемиологическое исследование в трех населенных пунктах Иванковского района Киевской области, которые пострадали вследствие аварии на Чернобыльской АЭС и относятся к контролируемым районам. С целью изучения тиреоидной патологии обследовано 955 детей этого района. Увеличение щитовидной железы оценивалось пальпаторно и с помощью ультразвуковой диагностики. Степень йодной недостаточности определялась по уровню экскреции йода с мочой. Оценка результатов исследований проводилась соответственно рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и Международного совета по ликвидации заболеваний вследствие йодной недостаточности. Обнаружено, что заболеваемость эндемичным зобом в Иванковском районе Киевской области неоднородна, среди детей и подростков в среднем составляет от 15% до 30%. Показатели экскреции йода с мочой свидетельствуют о том, что значительная часть населения (около 40%) находится в условиях слабой и умеренной йодной недостаточности. Сделан вывод, что основной причиной повышенной заболеваемости зобом является недостаток йода в окружающей среде.

**Iodine deficiency and thyroid status in children from northern areas of Kyiv region affected as a consequence of the Chernobyl accident**

*M.D.Tronko, V.I.Kravchenko, V.I.Turchin, Eero Suonio\*, O.Ya.Boyarskaya\*\*, T.A.Belingio\*\*, M.Gembytsky\*\*\**

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114, Kyiv, Ukraine; \*World Health Organization European Centre for Environmental Health, Copenhagen, Denmark; \*\* Scientific Centre of Radiation Medicine of AMS Ukraine, 252050 Kyiv, Ukraine; \*\*\* University School of Medical Sciences, Poznan, Poland*

An epidemiological study was carried out in three settlements of Ivankiv district of Kyiv region, which were affected as a result of the Chernobyl accident and are controlled areas. In order to study thyroid pathology, 955 children from this area were examined. The degree of thyroid enlargement was studied by palpation and ultrasonically. The degree of iodine deficiency was determined by the level of urinary iodine excretion. The results of examinations were assessed according to WHO and ICCIDD recommendations. It has been revealed that the incidence of endemic goiter in Ivankiv district of Kyiv region is not homogeneous and averages from 15% to 30% among children's population. Indicators of iodine urinary excretion point out that a considerable part of population, about 40%, are under conditions of low and moderate iodine deficiency. It has been concluded that iodine deficiency in the environment is the main cause for an increased incidence of endemic goiter.

## ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ПІДГОТОВКА ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ, УСКЛАДНЕНИЙ ЕНТЕРАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

В.О.Шідловський, І.М.Дейкало, Г.І.П'ятикоп, Р.Д.Левчук,  
О.В.Шідловський, С.Л.Стадник

Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського, 282001 Тернопіль,  
Україна

Спостерігали 156 хворих на дифузний токсичний зоб. Ентеральний синдром був у 92 пацієнтів. Корекцію тиреотоксичної ентеропатії проводили тиреостатичними і ферментними препаратами, індукторами синтезу мембранних ферментів, вітамінними комплексами. Така терапія сприяє відновленню травної функції тонкої кишки, скороченню терміну передопераційної підготовки при зменшених дозах тиреостатичних препаратів.

*Ключові слова:* дифузний токсичний зоб, хірургічне лікування, ентеральний синдром, корекція.

Ентеральний синдром у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) зустрічається у 30-60% випадків. Порушення процесів гідролізу і абсорбції у хворих на ДТЗ не тільки змінюють клінічну картину тиреотоксикозу, а і суттєво впливають на тривалість і адекватність передопераційної підготовки [1-3]. Враховуючи, що компенсація дефектів мембранного травлення здійснюється в основному за рахунок підсилення порожнинного гідролізу та транспорту ферментів із хімуса в зону щіткової обвідки, завданням медикаментозної корекції є вплив на ці патогенетичні ланки.

Мета роботи: розробити методіку передопераційної підготовки хворих на тиреотоксичний зоб, ускладнений ентеральним синдромом.

### Матеріали і методи

Спостерігали 156 хворих на ДТЗ. Вік пацієнтів - від 17 до 67 років. З них жінок - 143, чоловіків - 13. Тиреотоксикоз легкого ступеня тяжкості було діагностовано у 48 хворих, середнього - у 52, тяжкого - у 56. Тиреотоксична ентеропатія діагностована у 92 хворих, яких умовно розділили на дві підгрупи. Одній з них разом з тиреостатичною терапією призначали препарати для корекції ентеропатії (1-а підгрупа), а другій передопераційну підготовку обмежили лише традиційною тиреостатичною терапією (2-а підгрупа).

Для порівняльної оцінки було обстежено 22 практично здорові особи, які не мали в анамнезі патології органів травлення та ендокринної системи і вважали себе абсолютно здоровими.

Підготовленість хворих до операції оцінювали за клінічною симптоматикою (нормалізація функції тонкої кишки, сну, пульсу, психоемоційного статусу, надбавка у вазі).

Активність ферментів порожнинного і мембранного гідролізу вуглеводів і жирів вивчали у біоптатах слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Амілазу визначали за методикою Smyth і Roe, ліпазу - сталагмометричним методом (обидва методи в модифікації О.М.Уголева) [4-6]. Активність ферментів виражали у мікрограмах гідролізованого субстрату на 1 мг вологої маси тканини кишки за 1 хв інкубації. Враховували активність ферментів, які були десорбовані з поверхні біоптату слизової оболонки дванадцятипалої кишки (фракція  $\Sigma D$ , фракція G, сума фракцій  $\Sigma D+G$ ). Фракція  $\Sigma D$  характеризує активність транслокваних і адсорбованих на поверхні кишкових клітин ферментів; фракція G - загальний запас ензимів в клітині, тобто інтенсивність їх синтезу; сума фракцій  $\Sigma D+G$  характеризує мембранний гідроліз. Окрім того, для оцінки мембранного травлення визначали коефіцієнт, який відображає відношення ферментативної активності десорбованих фракцій ( $D_1, D_2, D_3$ ) до активності фракції C, і коефіцієнт, який виражає взаємовідношення мембранного травлення ( $\Sigma D+G$ ) до

порожнинного (фракція С). Вказані показники розраховували у кожного хворого та піддавали статистичній обробці за Стьюдентом.

У лікуванні тиреотоксичної ентеропатії застосовували ферментні препарати, вітамінні комплекси, індуктори синтезу ентеральних ферментів, в ряді випадків - стероїдні гормони, виходячи з наступних передумов:

- зміни травлення вуглеводів і жирів є вторинними, які виникли на тлі тиреїдної інтоксикації, отже, головним в їх лікуванні є компенсація тиреотоксикозу;
- порушення засвоєння вуглеводів і жирів при тиреотоксичній ентеропатії не є ізольованими, а складають частину загальних змін травної функції тонкої кишки;
- об'єм корегуючої терапії повинен бути індивідуально спланований з урахуванням тяжкості тиреотоксикозу та порушень дигестивної функції кишечника;
- корегуючу терапію слід проводити з урахуванням впливу на моторику кишечника та процеси кишкового травлення.

Обстеження хворих проводили до та після передопераційної підготовки.

Режиму харчування і повноцінній дієтотерапії надавали великого значення. Рекомендували дробне, через кожні 3-4 години, вживання їжі невеликими порціями, легкозасвоювані продукти. Універсальним продуктом є енпіти, які складаються з розчинних форм молочних білків (казеїтів), знежиреного молока, сухого жирового компоненту, вуглеводів, вітамінів, солей калію, натрію, магнію, кальцію, заліза та фосфору. Застосовували енпіт жировий та енпіт низьколактозний по 50 г щоденно протягом 3 міс.

Хворим з синдромом недостатності мембранного травлення призначали елімінаційні дієти з обмеженням продуктів, які багаті на крохмаль. Рекомендували жири рослинного походження.

Для лікування малдигестії та малабсорбції застосовували ферментні препарати підшлункової залози.

За даними літератури застосування адренергічних препаратів ефедрину і коронтину сприяє підвищенню активності кишкових і ентероцитарних ензимів. Ефедрин широко застосовують для інтенсифікації процесів абсорбції у тонкій кишці, ґрунтуючись на стимуляції ним транспортних процесів і наявності протипроносного ефекту [7]. Його побічний збудливий вплив на центральну нервову систему у наших хворих нейтралізували за допомогою фенобарбіталу, який має заспокійливу дію.

Стимулюючий вплив на активність амілолітичних і ліполітичних ферментів мають фенобарбітал і фолієва кислота. Нітрогліцерин, нітрати пролонгованої дії, метилксантини (компламін), атропін та інші холінолітики стимулюють активність кишкових інвертаз. Мембраностабілізуючу дію мають анаболічні гормони, есенціале та легалон. Обов'язковим компонентом терапії при синдромі недостатності всмоктування є вітаміни. Призначали їх комплекси в поєднанні з мікроелементами (юнікап чи мультітабс) (таб.).

## Результати та їх обговорення

Тривалість передопераційної підготовки хворих з тиреотоксичною ентеропатією, яким не проводилася корекція ентеральних розладів (2-а підгрупа), складала від 16 до 42 ( $21,20 \pm 2,30$ ) діб. У хворих з корекцією ентеральної недостатності (1-а підгрупа), еутиреїдний стан досягався на 10-27 добу ( $15,40 \pm 1,70$  діб).

Сумарна доза тиреостатичних препаратів у хворих, яким поряд з традиційною передопераційною підготовкою проводилося лікування ентеропатії, в порівнянні з 2-ою підгрупою хворих була на 24% меншою. Нормалізація психоемоційного статусу у хворих з 2-ої підгрупи відбувалася на 14 - 18 добу, а у пацієнтів з 1-ої підгрупи - на 7 - 10 добу. Нормалізацію сну і пульсу спостерігали на третьому тижні лікування у хворих, яким проводилася традиційна передопераційна підготовка, і на другому тижні лікування - у пацієнтів, яким проводилася корекція тиреотоксичної ентеропатії.

Відновлення функції тонкої кишки в процесі передопераційної підготовки у хворих, яким проводилось лікування ентеральних порушень, наступало на 10 - 14 добу, на відміну від пацієнтів 2-ої підгрупи, у яких нормалізацію діяльності кишечника не відмічали взагалі. Відповідно,

збільшення маси тіла у хворих з 1-ої підгрупи складало 4-8% від вихідної маси тіла, а у пацієнтів з 2-ої підгрупи маси - лише 1-3%.

Таблиця. Схема медикаментозної корекції тиреотоксичної ентеропатії в залежності від тяжкості тиреоїдної інтоксикації

| Препарати, дози           | Ступінь тяжкості тиреотоксикозу   |  |                              |
|---------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------|
|                           | легкий                            | середній   | тяжкий                       |
| Соляна кислота з пепсином | Не призначались                   | Призначались при наявності гіпосекреції та гіпохлорїдрії | Призначались у всіх випадках |
| Фестал                    | 2 драже 3 рази на добу            | 3 драже 3 рази на добу                                   | 4 драже 3 рази на добу       |
| Коронтин                  | 30 мг 3 рази на добу              | 30-60 мг 3 рази на добу                                  | 60-90 мг 3 рази на добу      |
| Фенобарбітал              |                                   | 50 мг 3 рази на добу                                     | 100 мг 3 рази на добу        |
| Ефедрин                   | 25 мг 2 рази на добу              | 25 мг 3 рази на добу                                     | 25-50 мг 3 рази на добу      |
| Фолієва кислота           |                                   |  | 5-10 мг на добу              |
| Сустак                    |                                   | міте 1 табл. 2 рази на добу                              | forte 1 табл. на добу        |
| Есенціале                 | 2 капс. 3 рази на добу            | 10 мл на добу  | 20 мл на добу                |
| Вітамінні комплекси       | Лікувальні дози згідно інструкції | 2 лікувальних дози                                       | 3 лікувальних дози           |

Корекція ентеральних розладів сприяла швидкому відновленню травної функції тонкої кишки в сфері гідролізу вуглеводів і жирів. Так, активність амілази (фракція  $\Sigma D$ ) в зоні мембранного травлення зростала при легкому тиреотоксикозі з  $16,05 \pm 0,53$  мкг/мг/хв до  $21,38 \pm 0,64$  мкг/мг/хв ( $p < 0,01$ ); при тиреоїдній інтоксикації середньої тяжкості - з  $13,27 \pm 0,21$  мкг/мг/хв до  $20,59 \pm 0,28$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ); при тяжкому тиреотоксикозі - з  $10,75 \pm 0,15$  мкг/мг/хв до  $19,56 \pm 0,52$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ); а ліпази, відповідно, з  $29,47 \pm 0,73$  мкг/мг/хв до  $39,09 \pm 0,79$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ); з  $24,07 \pm 0,33$  мкг/мг/хв до  $37,30 \pm 0,61$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ) і з  $19,73 \pm 0,45$  мкг/мг/хв до  $35,30 \pm 0,65$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ).

Динаміка показників, які відображають порожнинне травлення вуглеводів і жирів (фракція С), схожа з показниками мембранного гідролізу. Активність порожнинної амілази зростає, відповідно, при легкому, середньому і тяжкому ступені перебігу тиреотоксикозу з  $11,74 \pm 0,43$  мкг/мг/хв до  $14,29 \pm 0,31$  мкг/мг/хв ( $p < 0,01$ ); з  $10,19 \pm 0,11$  мкг/мг/хв до  $14,02 \pm 0,21$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ); з  $8,72 \pm 0,14$  мкг/мг/хв до  $13,56 \pm 0,35$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ); а порожнинної ліпази, аналогічно, з  $19,85 \pm 0,32$  мкг/мг/хв до  $24,07 \pm 0,65$  мкг/мг/хв ( $p < 0,01$ ); з  $16,98 \pm 0,18$  мкг/мг/хв до  $23,39 \pm 0,41$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ); з  $14,63 \pm 0,28$  мкг/мг/хв до  $22,42 \pm 0,49$  мкг/мг/хв ( $p < 0,001$ ).

Корекція ентеральних розладів на тлі загальноприйнятої тиреостатичної терапії значною мірою поліпшує травну функцію тонкої кишки на всіх її ланках: рівень активності порожнинних і мембранних ферментів, які беруть

участь у розщепленні вуглеводів та жирів, підвищується, але ще не досягає рівня у практично здорових осіб.

## Висновки

1. Тиреотоксична ентеропатія характеризується пригніченням активності ферментів порожнинного і мембранного гідролізу. З наростанням тяжкості тиреотоксикозу переважають розлади мембранного травлення.

2. Лікування тиреотоксичної ентеропатії необхідно проводити з застосуванням замісної ферментної терапії, індукторів синтезу ентероцитарних ферментів, стимуляторів активності кишкових інвертаз, вітамінних комплексів. Об'єм терапії і дози препаратів залежать від тяжкості тиреотоксикозу і ентеральних розладів.

3. Використання в передопераційній підготовці хворих на ДТЗ засобів для корекції тиреотоксичної ентеропатії сприяє скороченню термінів лікування, досягненню еутиреоїдного стану при зменшених дозах тиреостатичних препаратів.

## Література

1. Николайчук Л.В., Грушко В.С., Грушко О.И. О язвенной болезни при тиреотоксикозе // Сов. медицина. 1984, N 8, 115-116.
2. Nguyen T.T., DiStefano J.J., Yamada H., Yen Y.M. Steady state organ distribution and metabolism of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in intestines, liver, kidneys, blood, and residual carcass of the rat in vivo // Endocrinology. 1993, 133, N 6, 2973-2983.
3. Papsouliotis K., Muir P., Gruffydd-Jones T.J. et al. Decreased oro-caecal transit time, as measured by the exhalation of hydrogen, in hyperthyroid cats // Res. Veterinary Sci. 1993, 55, N 1, 115-118.
4. Валенкевич Л.Н., Морозов К.А., Уголев А.М. Взаимоотношение полостного и мембранного пищеварения при старении // Физиология человека. 1978, 4, N 1, 77-85.
5. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н. Методы исследования мембранного пищеварения в клинических условиях // Исследование пищеварительного аппарата у человека. Л.: Наука, 1969, 196-199.
6. Уголев А.М. Определение амилолитической активности // Исследование пищеварительного аппарата у человека. Л.: Наука, 1969, 187-192.
7. Фролькис А.В., Федотова О.И. Влияние различных лекарственных средств на мембранное пищеварение // Клини. мед. 1979, 57, № 7, 42-46.

**Предоперационная подготовка больных диффузным токсическим зобом, осложненным энтеральным синдромом**  
В.А.Шидловский, И.Н.Дейкало, Г.И.Пятикоп, Р.Д.Левчук, А.В.Шидловский, С.Л.Стадник

*Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского, 282001  
Тернополь, Украина*

Наблюдали 156 больных диффузным токсическим зобом. Энтеральный синдром был у 92 пациентов. Коррекцию тиреотоксической энтеропатии проводили тиреостатическими и ферментными препаратами, индукторами синтеза мембранных ферментов, витаминными комплексами. Такая терапия способствует восстановлению пищеварительной функции тонкой кишки, сокращению периода предоперационной подготовки при уменьшенных дозах тиреостатических препаратов.

**Preoperative preparation of patients with diffuse toxic goiter complicated by enteral syndrome**  
V.O. Shidlovsky, I.M. Deykalo, G.I. Pyatikop, R.D. Levchuk, O.V. Shidlovsky, S.L. Stadnyk  
*I.Y. Gorbachevsky Ternopil State Medical Academy, 282001 Ternopil, Ukraine*

156 diffuse toxic goiter patients were followed-up. 92 patients showed enteral syndrome. Thyrotoxic enteropathy was corrected with thyrostatic and enzymatic preparations, inductors of membrane enzymes synthesis, vitamin complexes. Such treatment promotes restoration of the small intestine digestive function, reduction of period of preoperative preparation under decreased doses of thyrostatic drugs.

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР З РАДІАЦІЙНОІНДУКОВАНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ У РАННІ СТРОКИ ПІСЛЯ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАННОЇ КУЛЬТУРИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПОРОСЯТ

*М.Д.Тронько, І.П.Пастер, І.І.Дроздович, Л.М.Войтенко, С.Ф.Доніч*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 254114 Київ, Україна*

Проведено вивчення впливу ксенотрансплантації (КТ) органної культури щитовидної залози (ЩЗ) новонароджених поросят на морфофункціональний стан тиреоїдної системи у щурів лінії Вістар з радіаційноіндукованим (введення йоду-131) гіпотиреозом. Показано, що тиреоцити ксенотрансплантату у щурів з гіпотиреозом зберігають свої характерні морфологічні властивості протягом 17 діб. Концентрації загального трийодтироніну та загального тироксину повертаються до нормальних показників відповідно за перші 7 та 17 діб після КТ. Майже у всіх трансплантатах виявлено достатнє накопичення радіоїоду, що свідчить про їх життєздатність. В ЩЗ щурів з гіпотиреозом через 7 діб і, особливо, через 17 діб після КТ спостерігаються (порівняно з опроміненими щурами без КТ) морфологічні ознаки підвищення функціональної активності тиреоцитів, що вказує на можливість репаративних процесів в ЩЗ реципієнта.

**Ключові слова:** *радіоїод, гіпотиреоз, щитовидна залоза, органна культура, ксенотрансплантат, тиреоїдні гормони.*

Ксенотрансплантація (пересадка органів і тканин від тварин людині) щитовидної залози є новим методом терапії стійкого гіпотиреозу [1, 2]. Найбільш придатним для клінічної КТ донорським матеріалом вважається свинячий [3], а попереднє органне культивування дозволяє значно знизити його імуногенні властивості та продовжити строк виживання трансплантату в організмі реципієнта [4, 5]. Раніше нами було показано, що органна культура ЩЗ новонароджених поросят (ОКЩЗНП) зберігає в умовах *in vitro* свої морфофункціональні властивості протягом тривалого часу і може бути застосована в клінічній трансплантології [2, 6-8], також запропоновано спосіб підбору оптимального строку культивування, життєздатних і гормонально активних органних культур щитовидної залози, призначених для трансплантації [9].

Основним механізмом лікувального ефекту трансплантації ЩЗ визнано функціонування додаткового джерела тиреоїдних гормонів [10-13]. Результати деяких клінічних спостережень вказують також на можливість стимулюючого впливу трансплантації на куску ЩЗ хворих з післяопераційним гіпотиреозом [10, 13]. Однак залишається неясним механізм подібного ефекту [12].

Метою нашої роботи було вивчення впливу КТ ОКЩЗНП на морфофункціональний стан тиреоїдної системи у щурів лінії Вістар з радіаційноіндукованим гіпотиреозом.

## Матеріали та методи

У дослідах використовували шурів-самців лінії Вістар масою тіла 100-150 г, яких утримували на стандартному кормовому раціоні в звичайних умовах віварію. Йод-131 у вигляді NaI (Дослідне підприємство "Радиопрепарат" Інституту ядерної фізики АН Узбекистану) вводили внутрішньочеревно по 2,775 МБк в 0,3 мл 0,9% розчину NaCl. Контрольним тваринам вводили такий же самий об'єм 0,9% розчину NaCl. Контрольні та дослідні шури утримувались окремо, що виключило можливість опромінення тварин контрольної групи.

На 18-ту добу після введення шурам радіоїоду (РЙ) в підшкірну жирову основу передньої черевної стінки тварин проводили КТ 3-добової ОКЩЗНП, яку готували розробленим в нашому інституті методом [2].

На 7-у і 17-ту добу після проведення КТ у тварин видаляли ШЗ, ксенотрансплантат і приблизно тотожну за розмірами частину підшкірної жирової основи в якості контролю, переносили в окремі пробірки з рідиною Буєна і зразу проводили підрахунок радіоактивності на гамма-лічильнику "Gammacord II" ("Miles Laboratories Inc.", США). В подальшому ШЗ та ксенотрансплантат використовували для гістологічного дослідження: приготувані парафінові зрізи забарвлювали гематоксилином-єозином.

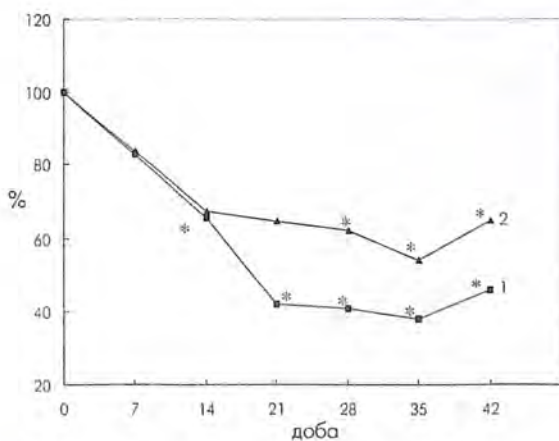
Для електронномікроскопічного дослідження частину фрагментів ксенотрансплантату фіксували у 2,5% розчині глутарового альдегіду на какодилатному буфері (0,1 моль/л), а потім у 1,0% розчині чотириокису осмію, зневоднювали в станолі та абсолютному ацетоні, після чого заливали в смолу епон-812. Виготовлені на ультрамікромомі LKB-8800 (Швеція) зрізи забарвлювали насиченим водним розчином ураніацетату і розчином цитрату свинцю, після чого препарати вивчали за допомогою електронного мікроскопу JEM-100С (Японія).

В різні строки проведення дослідів отримували сироватку крові шурів, а також відбирали аліквоти кондиціонованого середовища ОКЩЗНП для кількісного визначення в них загального тироксину ( $T_4$ ) та загального трийодтироніну ( $T_3$ ) радіоімунологічним методом з використанням наборів реактивів "Total  $T_4$  RIA" та "Total  $T_3$  RIA" ("Immunotech", Чехія).

Статистичну обробку експериментальних результатів проводили за методами варіаційної статистики.

## Результати досліджень та їх обговорення

Внутрішньочеревне введення шурам 2,775 МБк РЙ призводило до статистично вірогідного зниження концентрації  $T_4$ , що складала на протязі 21-42 доби близько 40% від контрольного рівня (мал. 1). Подібні зміни (однак дещо менш виразні) були характерні і для концентрації  $T_3$ . Така динаміка пояснюється реалізацією саме в цей період майже всієї поглину-



Мал. 1. Концентрація (% від контролю)  $T_4$  (1) і  $T_3$  (2) у сироватці крові шурів в різні строки після парентерального введення йоду-131 в дозі 2,775 МБк на тварину;  
\* -  $P < 0,05$  по відношенню до групи контрольних шурів.

тої від інкорпорованого в організмі РЙ дози опромінення, характер формування якої як пошкоджуючого фактора є функцією часу [14]. В наших дослідженнях поглинута на 30-ту добу після введення ізотопу доза становила: для ЩЗ - 270 Гр, для тіла - 25 сГр [14].

При гістологічному дослідженні встановлено, що введення РЙ (незважаючи на деяку варіабельність мікроскопічної будови) призводить до характерного потовщення сполучнотканинної капсули ЩЗ. Через 18 діб діаметр типових фолікулів з виразною фолікулярною порожниною зменшується, вони досить нечисельні (8-9 на зріз залози і менше), розташовані переважно на периферії ЩЗ, частіше безпосередньо під її капсулою. В епітеліальному шарі таких фолікулів границі тиреоцитів нечіткі, а ядра розташовані в декілька рядів. Колоїд дуже слабо забарвлюється еозином і займає невеликий об'єм у центрі фолікулярної порожнини, що часто майже повністю заповнена слабо контурованими резорбційними вакуолями.

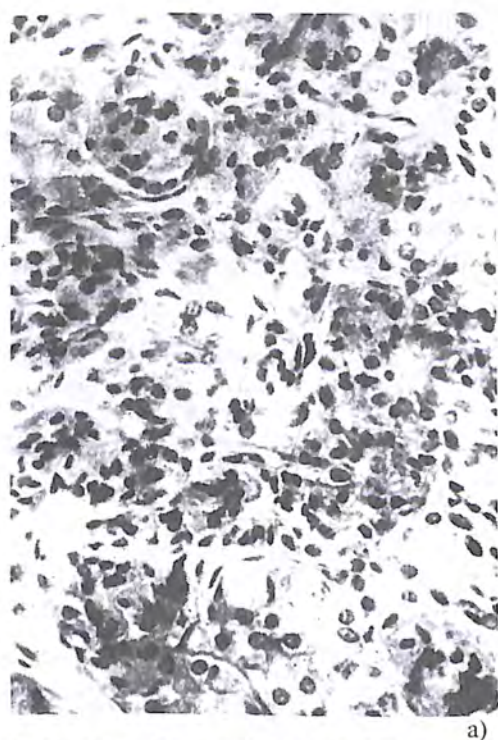
У центральній частині ЩЗ фолікулярне диференціювання паренхіми порушене. Зустрічаються "поліморфні" фолікули з чіткою сполучнотканинною капсулою, що часто заповнені хаотично розташованими клітинами або клітинними тяжами. Спостерігається лімфоїдна інфільтрація паренхіми та розростання сполучної тканини. У деяких шурів в порожнині фолікулів виявляються численні десквамовані тиреоцити або їх ядра, що спричиняє виникнення і подальший розвиток некробіотичних змін у паренхімі ЩЗ з більш виразною картиною через 28 діб після введення РЙ (мал. 2а).

В цей строк дослідження дистрофічні та деструктивні зміни прогресують: типові фолікули з виразними ознаками дезінтеграції епітеліального шару поодинокі, у деяких шурів значна частина тиреоїдної паренхіми представлена досить просторими зонами деструкції (мал. 2б). Посилюється розростання сполучної тканини. Хоча в цілому для ЩЗ характерна низька функціональна активність, подекуди зберігаються ознаки фолікулоутворення.

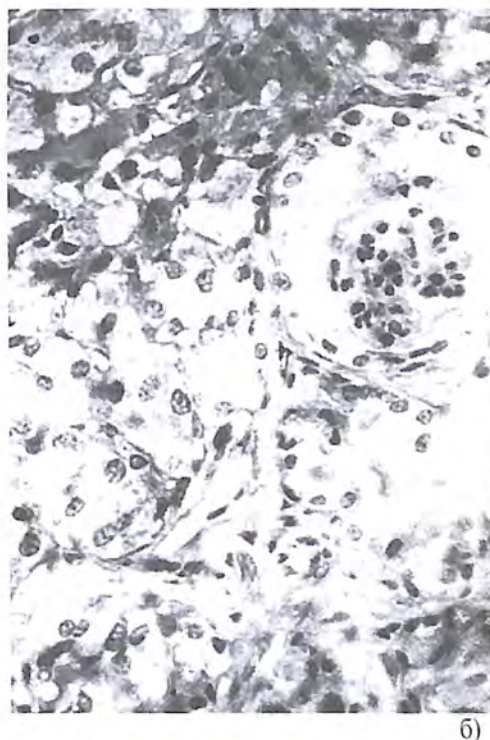
Через 42 доби після введення РЙ спостерігалась дезінтеграція фолікулярної структури та явища вакуольної дистрофії тиреоцитів, що свідчить про зниження функціональної активності ЩЗ та стійкість гіпотиреоїдного стану.

Попередній гістологічний контроль ОКЩЗНП показав, що ступінь життєздатності окремих фрагментів дещо варіює. Так, в частині фрагментів повністю зберігається будова, яка характерна для нативної ЩЗ, та виявляються фолікули з різним вмістом колоїду. Тиреоцити в епітеліальному шарі різні за висотою. Зберігаються невеликі зони інтерфолікулярних клітин. В інших фрагментах при збереженні основних структурних елементів ЩЗ посилюються ознаки десквамації клітин та їх вакуольної дистрофії. В деяких фолікулах тиреоцити сплюснені, спостерігається каріолізис та порушення цілісності епітеліального шару, що призводить до виникнення зон деструкції.

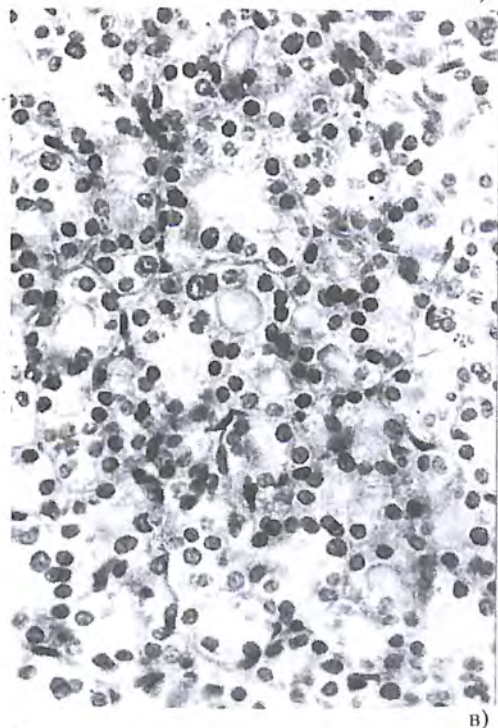
Концентрації  $3T_4$  і  $3T_3$  в кондиціонованому середовищі ОКЩЗНП, що свідчать про її функціональну активність, становили безпосередньо перед КТ  $13,81 \pm 0,33$  пмоль/мл ( $n=10$ ) і  $0,58 \pm 0,24$  пмоль/мл ( $n=4$ ), відповідно. Однак при цьому необхідно враховувати, що ступінь гормональної компенсації гіпотиреозу методом трансплантації тиреоїдної тканини залежить від кількості та функціональної цілісності трансплантованої тканини в момент дослідження, а також рівня циркулюючого в крові реципієнта тиреотропного гормону [4, 15].



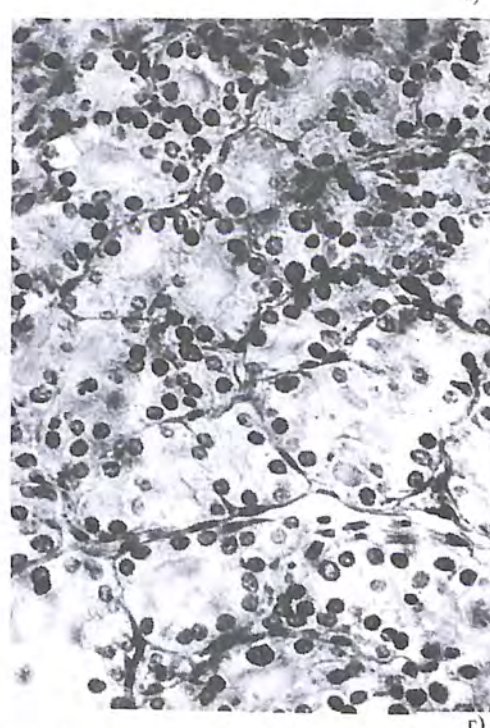
a)



б)



в)



г)

Мал. 2. Щитовидна залоза опромінених шурів (а,б) і опромінених шурів через 7 діб (в) і 17 діб (г) після ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят. Забарвлення гематоксилином-еозином. Ок. 10, об. 20.

Застосована нами черезшкірна ін'єкція в підшкірну жирову основу на відміну від інших способів трансплантації (зокрема, під капсулу нирки з лапаротомією) є більш привабливим шляхом введення тиреоїдної тканини, оскільки викликає незначний стрес у реципієнта [16].

КТ ОКЩЗНП призводила до нормалізації показників концентрації  $3T_4$  через 17 діб; концентрація  $3T_3$  досягала еутиреоїдного рівня вже через 7 діб після трансплантації (табл.). Для порівняння, КТ тиреоїдної тканини людини мишам з аналогічною моделлю гіпотиреозу призводила до нормалізації рівня тироксину і тиреотропного гормону в крові тільки через 3-6 тижнів [17].

**Таблиця. Вплив ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози новонароджених поросят на концентрацію тиреоїдних гормонів у крові щурів лінії Вістар з радіаційноіндукованим гіпотиреозом**

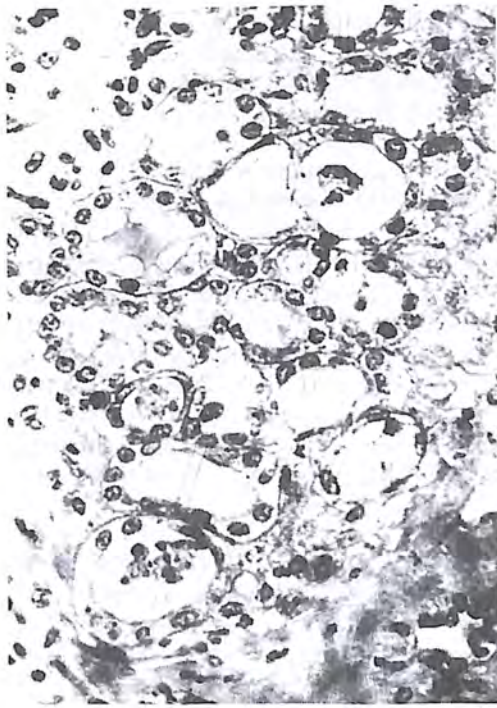
| Групи тварин                                  | $3T_4$ , нмоль/л        | $3T_3$ , нмоль/л        |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Контрольні щури                               | $56,00 \pm 3,10$ (28)   | $1,724 \pm 0,170$ (9)   |
| Опромінені щури                               | $26,06 \pm 2,78$ (4) *  | $1,083 \pm 0,131$ (20)* |
| Опромінені щури<br>після ксенотрансплантації: |                         |                         |
| - через 7 діб                                 | $40,84 \pm 9,75$ (5)    | $1,763 \pm 0,155$ (5)** |
| - через 17 діб                                | $51,74 \pm 3,87$ (5) ** | -                       |

*Примітка. Цифри у дужках означають кількість тварин. \* -  $P < 0,05$  по відношенню до групи контрольних щурів, \*\* -  $P < 0,05$  по відношенню до групи опромінених щурів.*

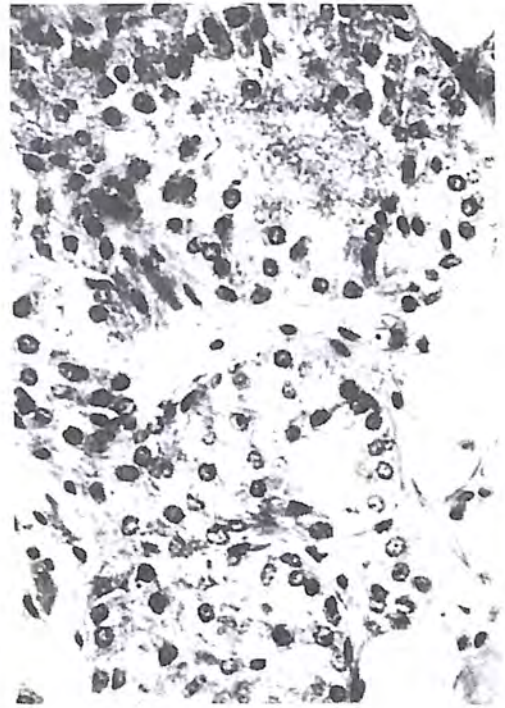
При гістологічному дослідженні ксенотрансплантату ЩЗ виявлено, що його тиреоцити зберігають свої характерні морфологічні властивості протягом 17 діб. При цьому спостерігається певна гетерогенність гісто-структури окремих фрагментів: зустрічаються ділянки з виразною фолікулярною будовою та переважно призматичними тиреоцитами із світлими (подекуди дещо гіпертрофованими) ядрами; у фолікулярній порожнині колоїд або не визначається, або значно вакуолізований (мал. 3а). Активізація резорбції колоїду є свідченням інтенсифікації процесу секреції гормонів.

Інколи зустрічаються фолікули значно більшого діаметра або неправильної форми, в яких епітеліальний шар місцями переривається, а тиреоцити сплюснені та мають гіперхромні ядра. В той же час серед острівців інтерфолікулярних клітин спостерігається новоутворення фолікулів. На 17-ту добу після КТ серед жирової тканини виявляються скупчення різної кількості епітеліальних клітин, відокремлених власною тонкою сполучнотканинною капсулою (мал. 3б), частина з яких формує мікрофолікули і досить чіткі фолікули. У порожнині деяких фолікулів визначається досить щільний дрібновакуолізований колоїд з поодинокими пікноморфними ядрами.

При електронномікроскопічному дослідженні ксенотрансплантату звертають на себе увагу досить численні клітинні скупчення, які можна розглядати як інтерфолікулярні клітини; подекуди серед них формуються мікрофолікулярні порожнини (мал. 4). Плазматичні мембрани тиреоцитів утворюють місцями слабо виразні десмосомальні контакти, а їх апікальні

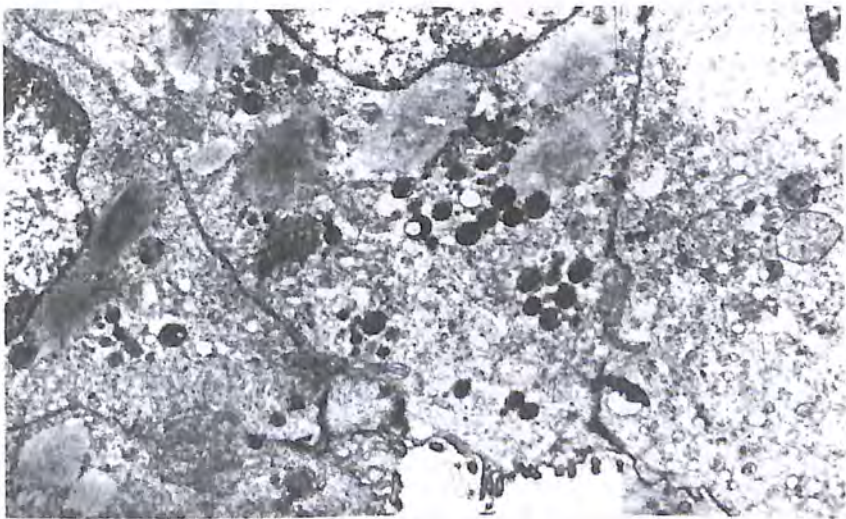


a)



б)

Мал. 3. Ксенотрансплантат органної культури щитовидної залози новонароджених поросят: 7-добовий (а) і 17-добовий (б). Забарвлення гематоксилином-еозином. Ок. 10, об. 20.



Мал. 4. Ксенотрансплантат органної культури щитовидної залози новонароджених поросят.  $\times 10000$

поверхні формують різну кількість мікрворсинок. Міжклітинні щілини вузькі і не завжди чітко визначаються. В апікальній частині інтерфолікулярних клітин визначаються структури комплексу Гольджі та різна кількість секреторних гранул варіюючої щільності. Шорсткий ендоплазматичний ретикулум представлений поодинокими вузькими каналцями і більш численними везикулами. В цитоплазмі багатьох клітин визначаються колоїдні краплі. У порожнині частини мікрофолікулів колоїд практично відсутній. У 17-добовому ксенотрансплантаті окремих шурів спостерігається варіювання кількості клітин з різним ступенем функціональної активності, а також ознаки повної деструкції частини тиреоцитів.

Враховуючи наявність РЙ в крові шурів на момент КТ (показники радіометрії сироваток крові становили  $486 \pm 90$  імп/хв/мл,  $n=10$ ), була досліджена також можливість активного накопичення РЙ в ксенотрансплантаті. Радіоізотопним критерієм життєздатності трансплантату тиреоїдної тканини вважається більш ніж 4-кратне співвідношення між рівнями поглинання РЙ ділянкою трансплантації та симетричною ділянкою організму, яка слугує в якості контролю [4, 18].

На 7-му добу достатнє накопичення РЙ спостерігали у всіх трансплантатах, а на 17-ту добу чотири з п'яти трансплантатів все ще були життєздатними. При цьому коливання в ступені поглинання РЙ функціонуючими трансплантатами були незначними.

Через 7 діб після КТ на частині площі гістологічного зрізу ЩЗ шурів спостерігалось поновлення фолікулярної будови; однак порівняно з контрольними шурами зберігались ознаки дезінтеграції тиреоїдної тканини (мал. 2в). У деяких тварин визначались як поодинокі, так і розташовані групами фолікули відносно невеликого діаметра з тиреоцитами переважно призматичної форми; помірної щільності колоїд прилягає до апікальної поверхні клітин. Разом з тим, зберігаються зони фолікулів з ознаками вакуольної дистрофії тиреоцитів та із сплосненими клітинами.

Через 17 діб після КТ у всіх шурів зберігалась деяка гетерогенність гістоструктури ЩЗ (мал. 2г). Поряд із невеликими фолікулами і зонами інтерфолікулярної тканини визначаються значно більшого розміру фолікули із ознаками десквамації епітелія. Разом з тим, має місце новоутворення фолікулів: в деяких з них спостерігається локальне потовщення клітинного шару, вибухання його у фолікулярну порожнину і утворення на базальній мембрані окремих мікрофолікулів, які складаються із декількох клітин. Морфологічні ознаки підвищення функціональної активності тиреоцитів свідчать про можливість репаративних процесів у ЩЗ шурів з радіаційно-індукованим гіпотиреозом після КТ ОКЩЗНП.

У клінічних дослідженнях була показана можливість стимулюючого впливу аутоімплантації кріоконсервованої тиреоїдної паренхіми на ЩЗ реципієнта, про що свідчить поступове збільшення йодакумулюючої функції кукси ЩЗ у хворих з післяопераційним гіпотиреозом [9, 13].

Останнім часом отримане експериментальне підтвердження можливості часткового відновлення (за рахунок стимулюючого впливу на процеси регенерації) відносної кількості  $\beta$ -клітин в острівцях Лангерганса підшлункової залози та суттєво більшої частоти виявлення цих острівців з нормальними  $\beta$ -клітинами у шурів лінії Вістар з алоксановим діабетом, які знаходились на харчовому раціоні з підвищеним (50%) вмістом білка, після КТ культур острівцевих клітин підшлункової залози новонароджених кроликів [19].

В регенерації пошкоджених тканин при трансплантації, в тому числі тканини щитовидної залози, певну роль може також відігравати місцевий асептичний запальний процес (для огляду повідомлень з цього питання дивіться [20]).

## Висновки

1. Тиреоцити ксенотрансплантату ОКЩЗНП у щурів з радіаційно-індукованим гіпотиреозом зберігають свої характерні морфофункціональні властивості протягом 17 діб.

2. Ксенотрансплантація ОКЩЗНП відновлює нормальний рівень тиреоїдних гормонів у щурів з радіаційноіндукованим гіпотиреозом.

3. В щитовидній залозі щурів-реципієнтів з радіаційно-індукованим гіпотиреозом спостерігаються (порівняно з опроміненими щурами без ксенотрансплантації) морфологічні ознаки підвищення функціональної активності тиреоцитів, що свідчить про можливість репаративних процесів.

## Література

1. Турчин І.С. Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатії // Ендокринологія. 1996, **1**, N2, 6-13.
2. Турчин І.С., Комісаренко І.В., Тронько М.Д. та ін. Трансплантація культур клітин і тканин щитовидної залози при гіпотиреозі: Метод. рекомендації. К.: Чорнобиль-інтерінформ, 1997. 15 с.
3. Pourcel C., Charreau B., Lemauff B. et al. Xenotransplantation. The state of the art // *M S - Medicine Sciences*. 1997, **13**, N3, 301-311.
4. Lafferty K.J., Cooley M.A., Woolnough J., Walker K.Z. Thyroid allograft immunogenicity is reduced after a period in organ culture // *Science*. 1975, **188**, 259-261.
5. Hullett D.A., Sollinger H.W. Enhancement of thyroid allograft survival following organ culture: II. Induction of recipient peripheral tolerance // *Hum. Immunol.* 1997, **52**, N2, 127-137.
6. Дроздович І.І., Турчин І.С., Балла І.А. Гістологічна характеристика органної культури щитовидної залози новонароджених поросят у динаміці культивування // *Доп. НАН України*. 1996, N11, 158-163.
7. Пастер І.П. Функціональна активність органної культури щитовидної залози новонароджених поросят // *Ендокринологія*. 1998, **3**, N1, 47-52.
8. Pasten I.P., Tronko N.D., Drozdovich I.I. et al. Thyroid transplantation: possibility of application for the treatment of persistent hypothyroidism and study of mechanisms of interaction between graft and hypothalamic-pituitary axis of recipient // *Animal cell technology: basic & applied aspects*, **10** / Ed. by Y.Kitagawa, T.Matsuda, S.Iijima. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999, 289-293.
9. Пастер І.П., Тронько М.Д. Спосіб підбору оптимального строку культивування, життєздатних і гормонально активних органних культур щитовидної залози, призначених для трансплантації // Рішення про видачу патенту на винахід від 27 квітня 1999 р. Реєстраційний номер заявки 98105553. Дата подання заявки 22 жовтня 1998 р.
10. Пушкарь Н.С., Македонская В.А., Утевский А.М. и др. Аутоимплантация криоконсервированной (-196°C) тиреоидной паренхимы как метод лечения послеоперационного гипотиреоза // *Пробл. эндокринолог.* 1984, **30**, N5, 42-46.
11. Shimizu K., Nagahama M., Kitamura Y. et al. Improvement of thyroid function after autotransplantation of cryopreserved thyroid tissues in rats: clinical application of the procedure to patients with persistent hypothyroid Graves' disease after thyroidectomy // *Thyroidol. Clin. Exp.* 1996, **8**, 55-62.
12. Shimizu K., Nagahama M., Kitamura Y. et al. Autotransplantation of cryopreserved thyroid tissues for the treatment of irreversible postoperative hypothyroid Graves' disease. Report of the first case // *Thyroidol. Clin. Exp.* 1997, **9**, 23-26.

13. Македонская В.А. Клиническая и функциональная оценка трансплантации ткани щитовидной железы, подвергнутой низкотемпературной консервации и хранению при  $-196^{\circ}\text{C}$ . Автореф. дисс. канд. мед. наук. Харьков, 1986. 16 с.
14. Ильин Б.Н., Борисова В.В., Ветух В.А. Отдалённые биологические эффекты комбинированного действия радионуклидов различной тропности. М.: Энергоатомиздат, 1991. 160 с.
15. Domann F.E., Mitchen J.M., Clifton K.H. Restoration of thyroid function after total thyroidectomy and quantitative thyroid cell transplantation // *Endocrinology*. 1990, **127**, N6, 2673-2678.
16. Iwai H., Yamashita T., Kubo N. et al. Thyroid follicle transplantation by percutaneous injection // *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*. 1993, suppl. 500, 135-137.
17. Kasuga Y., Matsubayashi S., Sakatsume Y. et al. The effect of xenotransplantation of human thyroid tissue following radioactive iodine-induced thyroid ablation on thyroid function in the nude mouse // *Clin. Invest. Med.* 1991, **14**, N4, 277-281.
18. Fischel R.J., King N.J., Boyle E.M. et al. Evaluation of xenogeneic thyroid transplants as a model of cell-mediated response // *Transplant. Proc.* 1992, **24**, N2, 535-536.
19. Садыкова Р.Е., Скалецкий Н.Н., Дрваль А.В. и др. Влияние ксенотрансплантации культур островковых клеток на течение аллоксанового диабета у крыс, находившихся на диете с разным содержанием белка // *Пробл. эндокринологии*. 1994, **40**, N4, 45-47.
20. Хлыстова З.С. Закономерности превращений тканей в условиях их трансплантации // *Бюл. exper. биол. мед.* 1994, **117**, N4, 341-349.

**Морфофункциональная характеристика состояния тиреоидной системы у крыс линии Вистар с радиационноиндуцированным гипотиреозом в ранние сроки после ксенотрансплантации органной культуры щитовидной железы новорождённых поросят**

Н.Д. Тронько, И.П. Пастер, И.И. Дроздович, Л.Н. Войтенко, С.Ф. Донич

*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 254114 Киев, Украина*

Проведено изучение влияния ксенотрансплантации (КТ) органной культуры щитовидной железы (ЩЖ) новорождённых поросят на морфофункциональное состояние тиреоидной системы у крыс линии Вистар с радиационноиндуцированным (введение йода-131) гипотиреозом. Показано, что тиреоциты ксенотрансплантата у крыс с гипотиреозом сохраняют свои характерные морфологические свойства на протяжении 17 суток. Концентрации общего трийодтиронина и общего тироксина возвращаются к нормальным показателям, соответственно, на протяжении первых 7 и 17 суток после КТ. Почти во всех трансплантатах выявлено достаточное накопление радиойода, что свидетельствует об их жизнеспособности. В ЩЖ крыс с гипотиреозом через 7 суток и, особенно, через 17 суток после КТ наблюдаются (в сравнении с облучёнными крысами без КТ) морфологические признаки повышения функциональной активности тиреоцитов, что свидетельствует о возможности репаративных процессов в ЩЖ реципиента.

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

M.D. Tronko, I.P. Pasteur, I.I. Drozdovich, L.M. Voitenko, S.F. Donich

*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine*

The effect of xenotransplantation (XTP) of the newborn pig thyroid organ culture on the morphofunctional characteristics of the thyroid system status in Wistar rats with radioiodine-induced hypothyroidism was studied. Xenograft thyrocytes in hypothyroid rats preserve their morphological properties for 17 days. Serum total triiodothyronine and total thyroxine values were within the normal range by day 7 and 17 after XTP, respectively. Nearly all xenografts showed iodine uptake (they were viable). In the thyroid glands of hypothyroid rats (as compared to radiation-exposed rats without XTP) morphological signs of an increase of thyrocyte functional activity was observed, that testifies to possibility of reparative processes in the thyroid gland of a recipient.

## ОЦІНКА СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

С.Т.Зубкова, О.В.Большова, В.А.Музь

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 254114 Київ, Україна*

У 139 дітей, хворих на цукровий діабет, в пре- і пубертатному віці вивчали стан вегетативної регуляції серця за даними варіаційної пульсометрії і фізичного навантаження. Встановили перевагу симпатотонічної реакції вегетативної нервової системи з вираженим впливом адренергічних чинників на процеси регуляції, а також зниження функціональних можливостей вегетативної регуляції і порушення адаптивно-приспосувальних механізмів у 71,9% хворих дітей. Отримані результати важливі для обґрунтування диференційованих підходів до корекції виявлених порушень.

*Ключові слова: вегетативний тонус, діти, цукровий діабет, серцево-судинні порушення.*

Патогенез серцево-судинних порушень при цукровому діабеті (ЦД) поряд з іншими механізмами включає нейропатичні зміни, що характеризуються розповсюдженою дегенерацією дрібних нервових волокон симпатичного і парасимпатичного тракту [1]. Відомо, що парасимпатична денервація серця, яка розвивається першою, призводить до переваги симпатичної нервової системи і появи електричної нестабільності міокарда, що проявляється тахікардією, аритмією, гіпоглікемією, порушенням регуляції температури тіла [2]. Симпатична денервація, яка розвивається пізніше, супроводжується у 10% хворих розвитком ортостатичної артеріальної гіпотензії, зникненням тахікардії і відсутністю її у відповідь на стресовий і емоційний стани.

Розвиток діабетичної полінейропатії збільшить смертність протягом найближчих 5 років на 50% [3], в той же час її клінічні прояви, як правило, не дозволяють діагностувати цю патологію у ранній стадії. На думку дослідників [4-6], зміни варіабельності ритму серця можуть бути ранньою (субклінічною) ознакою діабетичної автономної нейропатії, що дозволить виявити її ще до маніфестації клінічних ознак.

Рання діагностика діабетичної вегетативної кардіальної нейропатії є необхідною для визначення ризику і прогнозу захворювання, а також для своєчасної і адекватної терапії серцево-судинних порушень. Незважаючи на чисельні роботи, присвячені вивченню стану серцево-судинної системи і діагностиці ранніх вегетативних дисфункцій у хворих на ЦД [7], у дітей з цукровим діабетом цьому питанню приділяється мало уваги [8]. Хоча вегетативні дисфункції спостерігалися у 50-75% дітей, хворих на ЦД [2].

Метою нашої роботи було вивчення стану вегетативної регуляції серця у дітей шкільного віку, хворих на ЦД.

### Матеріали і методи

Обстежено 139 дітей, хворих на ЦД, віком від 6 до 15 років з тривалістю захворювання від вперше виявленого до 8 років. Віком від 6 до 9 років було 42 пацієнти, від 10 до 15 років – 97. Вперше виявлений ЦД спостерігався у 29 осіб, тривалістю до 5 років – у 80 осіб і в решті 30 осіб тривалість захворювання була більше 5 років. На момент обстеження декомпенсація

вуглеводного обміну була констатована у 34% дітей, субкомпенсація - у 40,2% дітей і у 25,8% - ЦД був у стадії компенсації. Контрольну групу склали 38 здорових дітей ідентичного віку.

Для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи проводили диференційовану функціональну пробу. Проводилась ортокліностатична проба (за Н.А.Шалковим) з фізичним навантаженням (10 присідань за 30 - 20 с), яку рекомендують для хворих дітей, що знаходяться на загальному клінічному режимі [9]. Для оцінки реакції вимірювали частоту пульсу і артеріальний тиск (АТ) зразу після навантаження (оцінка гострої дії фізичного навантаження), потім через 5 і 10 хв (оцінка відновлювального періоду). Реакція вважалась сприятливою при прискоренні пульсу не більше, ніж на 25% порівняно з початковим станом і помірним підвищенням систолічного АТ.

Функціональний стан вегетативної нервової системи (ВНС) оцінювали за допомогою кардіоінтервалографії (КІГ) з використанням ортопроби [10]. Дослідження складалось із двох етапів: 1) реєстрації 150 кардіоінтервалів після 10-хвилинного відпочинку; 2) запису 150 кардіоінтервалів одразу ж після переведення хворого в ортоположення.

Реєстрація серцевого ритму здійснювалась апаратом ЕКІГ-03М2 із записом отриманих даних у комп'ютер для проведення автоматизованого математичного аналізу (варіаційна пульсометрія або гістографічний аналіз) з допомогою програм "Ритм". Гістограма R-R інтервалів дозволяє судити, в основному, про стан автономної регуляції, зокрема, про співвідношення симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС [10]. Розраховували моду ( $M_o$ , с) - величину найчастішого показника R-R, амплітуду моди ( $A_{Mo}$ , %), варіаційний розмах ( $\Delta X$ , с) та інтегральні показники: індекс напруги (ІН) -  $A_{Mo}/2M_o$ , індекс вегетативної рівноваги (ІВР) -  $A_{Mo}/\Delta X$ , показник активності процесів регуляції (ПАПР) -  $A_{Mo}/M_o$ , вегетативний показник ритму (ВПР) -  $1/M_o\Delta X$ , вегетативну реактивність (ВР) -  $ІН_o/ІН_k$ . Вказані індекси виражаються у відносних одиницях (в.о.).

На основі вказаних показників оцінювали:

- рівень функціонування за величинами  $M_o$  і  $\Delta X$ ;
- шлях реалізації за величинами ПАПР і ВР;
- вегетативний гомеостаз - на основі ІВР;
- стан адаптаційно-приспосувальних механізмів (АПМ) - на основі величини ІН;
- вегетативну реактивність, з урахуванням відношення  $ІН_o/ІН_k$ .

Зміна серцевого ритму є універсальною оперативною реакцією цілісного організму у відповідь на внутрішній або зовнішній подразник. Найбільш доступним і демонстративним методом аналізу зміни серцевого ритму є побудова і оцінка кардіоінтервалограм або ритмограм [10]. При цьому досліджується хвильова структура серцевого ритму з урахуванням наявності і вираженості хвиль різного періоду і амплітуди на КІГ. За даними дослідників [10], математичний аналіз серцевого ритму використовується як новий метод дослідження процесів регуляції у живому організмі і відображає стан регуляторних систем.

## Результати та їх обговорення

Аналізуючи середньостатистичні показники варіаційної пульсометрії, що характеризують рівень функціонування ВНС, у 72,2% дітей з ЦД виявили нормотонічний тип регуляції ( $M_o=0,741\pm 0,018$  с при нормі  $=0,730\pm 0,090$  с,  $P>0,1$ , в контрольній групі -  $0,799\pm 0,023$  с). У решті 27,4% обстежених встановили перевагу адренергічних реакцій, що виражалось у зменшенні величини моди і варіаційного розмаху порівняно з нормою ( $M_o=0,570\pm 0,013$  с,  $P<0,001$ ;  $\Delta X=0,229\pm 0,016$  с при нормі  $\Delta X=0,320\pm 0,030$  с,  $P<0,01$ ), але відсутності різниці порівняно з контрольною групою ( $M_o=0,596\pm 0,016$  с). Підтвердженням переваги тону симпатичного відділу ВНС була гістограма R-R інтервалів, котра характеризувалась мономірністю (1-3 вершини і вузька основа за рахунок незначної відстані між інтервалами R-R).

Оцінюючи шлях реалізації процесів регуляції серцевого ритму (табл.1), виявили його здійснення переважно за рахунок нервового впливу на відміну від норми, де вклад нервового і гуморального впливу був однаковим (ПАПР = 17 в.о.).

Перевага нервових впливів вказує на надмірну централізацію управління ритмом серця (величина ПАПР збільшувалась у 1,5 рази) і слабкість

автоматизації (ВПР зменшувалась в 2 рази) та зміщення вегетативного балансу в бік переважання симпатичного впливу ( $M_o < 0,70$  с,  $A M_o > 17-19\%$ ). Отримані дані засвідчили наявність у переважної частини дітей з ЦД (87,2%) дисрегуляції, що полягає у порушенні співвідношення нервових і гуморальних впливів на серце. У решті (12,3%) дітей, хворих на ЦД, переважали гуморальні фактори (величина ПАПР мала тенденцію до зниження).

Таблиця 1. Показники шляху реалізації процесів регуляції ( $M \pm m$ ) за даними КІГ у дітей з ЦД

| Показники  | Шлях реалізації  |              |
|------------|------------------|--------------|
|            | Нервовий         | Гуморальний  |
|            | Контрольна група |              |
|            | n=25             | n=13         |
| Mo, с      | 0,622±0,020      | 0,854±0,030  |
| AMo, %     | 20,69±4,21       | 12,53±0,58   |
| ПАПР, в.о. | 27,82±4,05       | 14,63±0,45   |
| ВПР, в.о.  | 8,09±1,55        | 3,950±0,37   |
|            | Хворі на ЦД      |              |
|            | n=122            | n=17         |
| Mo, с      | 0,563±0,005      | 0,736±0,009  |
|            | P                | < 0,05       |
| AMo, %     | 27,60±0,08       | 2,60 ±0,02   |
|            | P                | > 0,05       |
| ПАПР, в.о. | 40,020±1,220     | 15,520±0,048 |
|            | P                | < 0,05       |
| ВПР, в.о.  | 4,098±0,094      | 3,481±0,069  |
|            | P                | < 0,05       |

Примітка. P – вірогідність різниці з контрольною групою.

Вегетативна рівновага, що оцінювалась за величиною ІВР, у 42,4% дітей підтримувалась більшою мірою за рахунок парасимпатичного відділу ВНС ( $ІВР=26,50 \pm 1,20$  в. о., в контрольній групі –  $36,6 \pm 2,4$  в.о.,  $P < 0,05$ ; у нормі за рівноваги симпатичної і парасимпатичної нервової системи  $ІВР=50$  в.о.). Це свідчить про активізацію холінергічних процесів, підсилення процесів саморегуляції та активації автономного контуру регуляції ритму серця.

У 57,6% хворих на ЦД вегетативна рівновага підтримувалася за рахунок симпатичного відділу ВНС, про що свідчило збільшення ІВР ( $111 \pm 8,90$  в.о.,  $P < 0,001$ ), однак вираженість гіперадренергічних процесів була незначною ( $\Delta X=0,212 \pm 0,009$  с;  $A M_o=27,690 \pm 2,16\%$ ), що характерно для перехідного процесу.

При вивченні ступеня адаптації організму дітей, хворих на ЦД, і виявленні зниження захисно-приспосувальних механізмів ми дотримувались класифікації Баєвського, який виділяє 3 ступені адаптації: задовільна (за достатніх функціональних можливостей організму), напруження та незадовільна адаптація до умов середовища (функціональні можливості знижені). Кожний з наступних рівнів адаптації містить у собі все більш

значний ризик втрати працездатності. Даний метод дослідження носить прогностичний характер, тому що спрямований на визначення ризику порушень функціональних можливостей.

Оцінюючи стан адаптаційно-приспосувальних механізмів у дітей, хворих на ЦД, за даними варіаційної пульсометрії шляхом розрахунку напруження за умов ортоклиностатичної проби, у 28,1% обстежених виявили задовільну адаптаційну реакцію з рівновагою між симпатичним і парасимпатичним відділом ВНС, а також між саморегуляцією і централізацією управління ( $ІН=53\pm 0,969$  в.о. при нормі 50-80 в.о.,  $P>0,1$ ).

У решти 71,9% хворих дітей було верифіковано порушення адаптаційно-приспосувальних механізмів за типом зниження (у 60,46%) або напруження (у 11,5%). Напруження АПМ спостерігалось частіше у групі дітей пубертатного віку (у 13,4% проти 7,1% у дітей 6-9 років). У даній групі дітей величина індексу напруження була збільшеною ( $128,96\pm 0,854$  в.о.,  $P<0,01$ ). Цей вид змін свідчить про зниження можливостей діапазону адаптивних реакцій, наявність дисрегуляції, невідповідність нервових і гуморальних впливів на серце, можливе підсилення адренергічних механізмів регуляції.

Зниження адаптаційно-приспосувальних механізмів частіше виявляли у дітей препубертатного віку (у 85,7% проти 49,4% у віці 10-15 років). Індекс напруження порівняно з таким у осіб контрольної групи ( $46,128\pm 2,141$  в.о.) рівнявся  $41,214\pm 0,654$  в.о.,  $P<0,05$ . Виявлене порушення може бути пов'язане із зниженням реактивності систем регуляції.

Дослідження вегетативної реактивності констатувало у 35,3% хворих її зміну (табл. 2). У 18,8% дітей виявили гіперсимпатичну реактивність із значним збільшенням показника ВР, в основному за рахунок збільшення ІНо. Нормотонічна реактивність спостерігалась у 64,7% хворих, асимпатикотонічна реактивність з низькою величиною ВР була у 16,5% дітей. Зменшення величини ІНо свідчить про напруження стану регулюючих систем і недостатність симпатичної частини ВНС, що проявляється зниженням артеріального тиску і корелює з показником ІН, який відображає стан адаптаційно-приспосувальних механізмів.

Таблиця 2. Величина показників ( $M\pm m$ ), що характеризують вегетативну реактивність (в.о.)

| Характер реактивності | Контроль |            |             |            | ЦД |            |             |            |
|-----------------------|----------|------------|-------------|------------|----|------------|-------------|------------|
|                       | n        | ІНк        | ІНо         | ВР         | n  | ІНк        | ІНо         | ВР         |
| Норма                 | 20       | 30,38      | 50,93       | 1,84       | 90 | 33,50      | 75,20       | 1,60       |
|                       |          | $\pm 2,28$ | $\pm 4,84$  | $\pm 0,15$ |    | $\pm 2,84$ | $\pm 1,80$  | $\pm 0,03$ |
| Гіперсимпатикотонія   | 5        | 45,10      | 166,49      | 3,97       | 24 | 44,10      | 152,80      | 3,43       |
|                       |          | $\pm 5,56$ | $\pm 30,07$ | $\pm 0,43$ |    | $\pm 0,98$ | $\pm 15,70$ | $\pm 0,35$ |
| Асимпатикотонія       | 5        | 49,37      | 38,02       | 0,80       | 25 | 66,48      | 48,90       | 0,77       |
|                       |          | $\pm 5,56$ | $\pm 4,88$  | $\pm 0,15$ |    | $\pm 1,54$ | $\pm 3,62$  | $\pm 0,03$ |

Аналізуючи результати ортоклиностатичної проби у дітей, хворих на ЦД, за даними вимірювання величин систолічного і діастолічного тиску,

встановили наявність несприятливих реакцій (падіння або відсутність динаміки АТ) у 86,6% обстежених. У 53% із них спостерігали спад систолічного і діастолічного АТ на 6-12 мм рт.ст.: АТ систолічний -  $109,5 \pm 1,5$  -  $97,5 \pm 0,8$  мм рт.ст.,  $P < 0,001$ ; АТ діастолічний -  $61,40 \pm 1,0$  -  $56,60 \pm 0,64$  мм рт.ст.,  $P < 0,001$ . У 32,4% хворих дітей величина АТ після проби не змінювалась (АТ систолічний -  $108 \pm 2,50$  -  $108 \pm 2,3$  мм рт.ст. АТ діастолічний -  $61,6 \pm 1,7$  -  $61,6 \pm 1,6$  мм рт.ст.,  $P > 0,1$ ).

При оцінці динаміки величини артеріального тиску в залежності від віку встановили однакову частоту реакції за гіпотонічним типом в обох вікових групах (у 1-й групі - у 69% дітей і у 2-й - у 61% хворих).

Фізичне навантаження також дозволило виявити неадекватність реакцій (у 32% хворих), що обумовлює зниження АТ на  $15 \pm 5$  мм рт.ст.: в 1-й групі - у 15% і в 2 групі - у 18% обстежених. Величина АТ після фізичного навантаження не змінювалась у 35% хворих (у 1-й групі - у 12%, у 2-й - у 19,5% дітей). Частіше порушення реакції спостерігалось в старшій віковій групі (10-16 років). Сповільнення відновлення величини артеріального тиску (більше 10 хв) реєстрували у 21% хворих.

Таким чином, математичний аналіз синусового ритму серця дозволив об'єктивізувати інформацію про стан і співвідношення механізмів регуляції серцево-судинної системи. Дослідження вегетативного гомеостазу у хворих дітей на ЦД дозволило виявити у більшості з них недостатність вегетативної регуляції діяльності серцево-судинної системи, перевагу симпатичних впливів. Отримані дані диктують необхідність враховувати рівень вегетативного забезпечення при формуванні комплексу лікувальних заходів у таких хворих.

## Висновки

1. Вивчення стану вегетативної регуляції серця за допомогою варіаційної пульсометрії і комп'ютерної математичної обробки даних у дітей з ЦД пре-і пубертатного віку виявило перевагу симпатотонічної реакції ВНС з вираженим впливом адренергічних чинників на процеси регуляції.

2. У дітей з ЦД при проведенні ортопроби на підставі реєстрації показників варіаційної пульсометрії і динаміки АТ зареєстровано зниження функціональних можливостей вегетативної регуляції різного ступеня вираженості, що проявлялося у збільшенні частоти напруженості і зниженні адаптаційно-приспосувальних механізмів системи кровообігу.

3. Проведення фізичного навантаження у дітей, хворих на ЦД, дозволило виявити недостатність вегетативного забезпечення роботи серцево-судинної системи.

## Література

1. Назаренко В.Г., Луай Махмуд. О вегетативной дисфункции у больных сахарным диабетом //Врач. дело. 1990, № 8, 67-69.
2. Wanic K., Dynowski W., Kozek E. et al. QT dispersion in patients with cardiac autonomic neuropathy during insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetologia. 1997, **40**, suppl. 1, p.A576, 2262.
3. Nusser I., Landgraft R. Diabetes Mellitus: Bedeutung in Klinik und Praxis //Internist. 1990, **31**, N 3, 198-207.
4. Gallcka-Latala D., Surdacki A., Dublel J., Sleradzki J. Autonomic neuropathy in insulin depernent patients assessed by spectral heart rate variability analysis //Diabetologia. 1997, **40**, suppl. 1, p. 578.

5. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. М.: Медицина, 1981. 318 с.
6. Вейн А.М. Классификация вегетативных нарушений // Журн. неврол. психиатр. 1988, № 10, 9-11.
7. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей : Руководство для врачей: в 2 т. М.: Медицина, 1987, 1. 280 с.
8. Mikla S., Aydin A., Uzun N. et al. The evaluation of the frequency of asymptomatic central diabetic neuropathy in insulin dependent diabetic children with auditory, visual and somatosensorial evoked potentials // Diabetologia. 1997, 40, suppl. 1, p. A576, 2264.
9. Велтищева Ю.Е. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии. М.: Медицина, 1979, 262-263.
10. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 286 с.

#### **Оценка состояния вегетативной регуляции сердца у детей больных сахарным диабетом**

С.Т.Зубкова, Е.В.Большова, В.А.Музь

*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 254114 Киев, Украина*

Изучали состояние вегетативной регуляции сердца по данным вариационной пульсометрии и физической нагрузки у 139 детей больных сахарным диабетом в пре- и пубертатном возрасте.

Установили преобладание симпатотонической реакции вегетативной нервной системы с выраженным влиянием адренергетических факторов на процессы регуляции, а также снижение функциональных возможностей вегетативной регуляции и нарушение адаптивно-приспособительных механизмов у 71,9% больных детей. Полученные результаты имеют важное значение для обоснования дифференцированных подходов к коррекции выявленных нарушений.

#### **Estimation of the state of vegetative cardiac regulation in children with diabetes mellitus**

S.T.Zubkova, E.V.Bolshova, V.A.Muz

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine*

The state of cardiac vegetative regulation was studied by the data of variation pulsometry and physical load in 139 children with diabetes mellitus in pre- and pubertal ages. The prevalence of sympathotonic reaction of the vegetative nervous system with the pronounced effect of adrenergic factors on regulation processes as well as the decrease in the functional possibilities of vegetative regulation and disorders of adaptation-accommodation mechanisms in 71,9% children with diabetes mellitus was found. The results obtained are of great importance for substantiation of the differential approach to the correction of disorders revealed.

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СУЛЬФАНІЛАМІДІВ І ЕНДОГЕННИЙ РЕЗЕРВ ІНСУЛІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІІ ТИПУ

Г.Ф. Генделека

Одеський державний медичний університет, 270100 Одеса, Україна

Представлено результати аналізу співвідношення клінічної ефективності сульфаніламідних препаратів і ендогенного резерву інсуліну. Обстежено 102 хворих на цукровий діабет ІІ типу з різною ефективністю сульфаніламідів, 15 хворих на діабет І типу і 10 здорових осіб. Визначено, що у разі розвитку вторинної сульфаніламідної резистентності ослаблення дії пероральної терапії пов'язано зі зменшенням ендогенного резерву інсуліну. Клінічними проявами цього явища є зменшення маси тіла і, відповідно, жирової тканини в організмі людини.

*Ключові слова:* цукровий діабет ІІ типу, вторинна сульфаніламідна резистентність, інсулін.

Протягом тривалого часу для лікування цукрового діабету ІІ типу використовуються пероральні цукрознижувальні препарати. Недавно з'явилися більш-менш чіткі рекомендації з використання пероральних засобів, проте недостатньо повно розроблено диференційний підхід до лікування за умови зниження ефективності сульфаніламідних препаратів. Є декілька досліджень [1, 2], в яких порівнюються різні рекомендації, проте в значній частині монографій і підручників дуже мало мовиться про досягнення успішного лікування у кожного хворого. Особливо в скрутному становищі опиняється лікар у разі вибору терапевтичної тактики при вторинній сульфаніламідній резистентності (ВСР). Клінічний досвід та експериментальні дослідження свідчать про те, що антидіабетична дія сульфаніламідних препаратів (СП) пов'язана з певним ендогенним резервом інсуліну [3, 4]. Участь екстрапанкреатичних чинників у зниженні цукру у крові є дискусійною, немає доказів клінічної значущості цього явища [5, 6]. В даній роботі представлено результати аналізу співвідношення клінічної ефективності СП і ендогенного резерву інсуліну з метою забезпечення вибору методу лікування у разі розвитку ВСР.

### Матеріали і методи

Обстеженням та лікуванням охоплено 102 хворих на цукровий діабет ІІ типу з різною ефективністю СП, 15 хворих на цукровий діабет І типу та 10 здорових осіб. Хворі на цукровий діабет (ЦД) ІІ типу поділялися на групи в залежності від наявності ефекту СП: 1 група - з відсутністю дії СП та 2 група - зі збереженням такої. Резистентність до СП діагностували в тому разі, коли не вдавалося досягнути компенсації обміну речовин, незважаючи на вичерпання всіх дієтичних заходів і застосування максимальних доз глібенкламиду (20 мг). При цьому вміст глюкози у крові натще був вищим 10 ммоль/л, а добова глюкозурія перевищувала 10 г. У свою чергу, група хворих з резистентністю до СП розділялась на дві підгрупи: 1-А - зі зменшенням маси тіла в процесі лікування та 1-Б - зі збільшенням чи збереженням, як правило, надмірної маси тіла.

Для визначення імунореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові використовували набір реактивів Інституту біохімії АН Біларусі - РІО-ІНС-ПГ-<sup>125</sup>I. Визначення вмісту інсуліну проводили натще і протягом перорального тесту толерантності до глюкози (ТТГ). Кров брали кожні 30 хв протягом 120 хв тесту. Матеріал опрацьовували статистично за

критерієм t Стьюдента. Окрім цього проводилася оцінка реакції ІРІ у процесі ТТГ: нормальна, гіпосекреторна, гіперсекреторна за Michaelis [7]. Визначення вмісту глюкози проводилося за глюкозооксидазним методом.

## Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика хворих наведена у табл.1. Середній вік хворих на цукровий діабет II типу у всіх групах, незалежно від ефективності пероральної терапії, коливався у межах 52-54 роки, а у хворих на I тип діабету складав біля 46 років. Середня тривалість захворювання у хворих на діабет II типу відчутно не розрізнялася і була дещо меншою у групі з ефективною дією СП. Різниця була вірогідною тільки між групою 1-А і групою, у якій збереглася ефективна дія СП ( $P < 0,05$ ). У зв'язку з тим, що дослідженням охоплювалися тільки хворі з уперше діагностованим діабетом I типу, які не отримували інсулін, середня тривалість хвороби у них була короткою (6-12 міс).

Таблиця 1. Клінічні показники хворих ( $M \pm m$ )

| Група обстежених            | Середній вік, роки | Середня тривалість захворювання, роки | Середня маса тіла, кг | Індекси маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$ | Середнє збільшення маси тіла за час хвороби, кг | Середня втрата маси тіла, кг |                |
|-----------------------------|--------------------|---------------------------------------|-----------------------|---|---|------------------------------|----------------|
|                             |                    |                                       |                       |   |   | останні 1-1,5 роки           | за час хвороби |
| Здорові особи               | 48,0 $\pm$ 3,4     | -                                     | 72,3 $\pm$ 3,4        | 25,1 $\pm$ 1,2                            | -   | -                            | -              |
| Хворі ЦД I типу             | 45,8 $\pm$ 3,8     | 0,9 $\pm$ 0,3                         | 67,0 $\pm$ 2,9        | 23,3 $\pm$ 1,4                            | -   | 12,3 $\pm$ 1,8               | -              |
| Хворі ЦД II типу, 1-А група | 52,6 $\pm$ 1,8     | 12,3 $\pm$ 1,8                        | 64,1 $\pm$ 1,9        | 23,6 $\pm$ 0,6                            | -   | 8,6 $\pm$ 1,0                | 16,9 $\pm$ 1,3 |
| Хворі ЦД II типу, 1-Б група | 52,0 $\pm$ 3,8     | 10,8 $\pm$ 2,2                        | 88,6 $\pm$ 3,6        | 31,8 $\pm$ 0,9                            | 9,8 $\pm$ 1,2                                   | -                            | -              |
| Хворі ЦД II типу, 2-група   | 53,8 $\pm$ 2,2     | 9,6 $\pm$ 1,0                         | 87,6 $\pm$ 3,4        | 31,6 $\pm$ 0,8                            | 2,1 $\pm$ 0,8                                   | -                            | -              |

При ЦД II типу з ожирінням середня маса тіла суттєво не розрізнялася у хворих з ефективним (2 група) і неефективним (1-Б група) використанням СП. Це ж стосувалося індексу маси тіла (ІМТ), який свідчив про значне ожиріння, особливо у жінок цих двох груп. Маса тіла хворих на діабет II типу з негативною динамікою останньої (1-А група) практично співпадала з такою (64 і 67 кг) хворих на діабет I типу ( $P > 0,05$ ). ІМТ в цих двох групах був у межах норми і не відрізнявся, зате різниця була достеменною у порівнянні з двома іншими групами ( $P < 0,05$ ). Середнє збільшення маси тіла у групі 1-Б склало 10 кг, а втрата маси тіла у групі 1-А за весь період хвороби - 17 кг, а при діабеті I типу - 12 кг. Більша частина маси тіла в 1-А групі втрачалася за останні 1,0-1,5 роки перед обстеженням.

Середня глікемія натще, яка ґрунтувалася на визначенні не менше 5-10 разів вмісту глюкози (табл. 2), була практично однаковою у хворих ЦД I типу та II типу з ВСР і складала 12 ммоль/л, а у групі зі збереженою чутли-

вістю до СП вона дорівнювала 7,5 ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Після прийому глюкози у здорових осіб через 60 хв спостерігалось збільшення глікемії у 1,5 рази, а через 120 хв вміст глюкози повертався до рівня натще. У всіх груп хворих через 60 хв після прийому глюкози її вміст у крові зростав так само, як у здорових, однак через 120 хв залишався на такому ж рівні, дещо знижуючись лише у групі хворих із збереженою чутливістю до СП. Високий вміст глюкози у крові натще і відсутність суттєвої динаміки глікемії через 120 хв після прийому глюкози у групах хворих ЦД з ВСП і діабетом I типу засвідчували відсутність регуляції її рівня в організмі цих осіб.

Таблиця 2. Показники глікемії та вміст ІРІ ( $M \pm m$ ) протягом перорального ТТГ

| Група обстежених            | Середня глікемія у динаміці ТТГ, ммоль/л |               |               | ІРІ, мкод/мл |               |              |
|-----------------------------|--|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
|                             | Натще                                    | Через 60 хв   | Через 120 хв  | Натще        | Через 60 хв   | Через 120 хв |
| Здорові особи               | 3,6±0,5                                  | 5,6±0,6       | 3,8±0,4       | 13,0±2,8     | 43,0±5,1      | 20,9±3,1     |
|                             |  |               |               |              | $P_6 < 0,001$ | $P_6 < 0,05$ |
| Хворі ЦД I типу             | 12,7±0,7                                 | 20,5±1,3      | 19,5±1,5      | 7,3±1,2      | 8,0±1,5       | 8,5±1,0      |
|                             | $P_1 < 0,001$                            | $P_1 < 0,001$ | $P_1 < 0,001$ | $P_5 < 0,05$ | $P_6 > 0,05$  | $P_6 > 0,05$ |
|                             |  |               |               |              | $P_8 < 0,001$ | $P_7 > 0,05$ |
| Хворі ЦД II типу, 1-А група | 11,8±0,6                                 | 18,9±0,6      | 18,2±0,6      | 6,7±1,2      | 13,2±1,6      | 9,8±1,4      |
|                             | $P_1 < 0,001$                            | $P_1 < 0,001$ | $P_1 < 0,001$ | $P_5 > 0,05$ | $P_6 < 0,05$  | $P_6 > 0,05$ |
|                             |  | $P_2 > 0,05$  | $P_2 > 0,05$  |              | $P_8 > 0,05$  | $P_7 > 0,05$ |
|                             |  |               |               |              |               | $P_9 > 0,05$ |
| Хворі ЦД II типу, 1-Б група | 12,0±0,7                                 | 17,3±1,3      | 18,5±0,9      | 10,7±2,7     | 20,6±3,0      | 15,3±3,0     |
|                             | $P_1 < 0,001$                            | $P_1 < 0,001$ | $P_1 < 0,001$ | $P_5 > 0,05$ | $P_6 < 0,01$  | $P_6 > 0,05$ |
|                             |  | $P_2 > 0,05$  | $P_2 > 0,05$  |              | $P_8 < 0,05$  | $P_7 > 0,05$ |
|                             |  | $P_3 > 0,05$  | $P_3 > 0,05$  |              |               | $P_9 > 0,05$ |
| Хворі ЦД II типу, 2-група   | 7,5±0,6                                  | 13,9±0,7      | 12,0±0,6      | 13,9±2,8     | 24,0±2,5      | 23,6±2,6     |
|                             | $P_1 < 0,001$                            | $P_1 < 0,001$ | $P_1 < 0,001$ | $P_5 > 0,05$ | $P_6 < 0,01$  | $P_6 < 0,01$ |
|                             |  | $P_2 < 0,001$ | $P_2 < 0,001$ |              | $P_9 < 0,05$  | $P_7 < 0,05$ |
|                             |  | $P_3 < 0,001$ | $P_3 < 0,001$ |              |               | $P_9 < 0,05$ |
|                             |  | $P_4 < 0,001$ | $P_4 < 0,001$ |              |               |              |

Примітка:  $P_1$  - порівняно з показниками здорових осіб,  $P_2$  - порівняно з показниками хворих на ЦД I типу,  $P_3$  - хворих з ВСП зі зменшенням маси тіла,  $P_4$  - хворих з ВСП зі збільшенням маси тіла,  $P_5$  - порівняно з показниками натще попередньої групи,  $P_6$  - порівняно з показниками натще тієї ж групи,  $P_7$  - порівняно з показниками через 60 хв тієї ж групи,  $P_8$  - порівняно з показниками через 60 хв попередньої групи,  $P_9$  - порівняно з показниками через 120 хв попередньої групи.

Вивчення вмісту ІРІ протягом орального ТТГ (табл.2) дало такі результати. Рівень ІРІ натще у хворих на II тип діабету з резистентністю до СП і нормальною масою тіла (група 1-А) дорівнював такому групи хворих на діабет I типу. Він був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі ( $P < 0,05$ ). У групах хворих ЦД II типу з ожирінням рівень ІРІ натще суттєво не відрізнявся від здорових. При порівнянні груп з резистентністю до СП і

групи зі збереженою чутливістю до препаратів визначається вірогідна різниця вмісту ІРІ натще у групі І-А в бік зниження ( $P < 0,01$ ), але не у групі І-Б.

Навантаження глюкозою спричиняло різну динаміку рівня ІРІ. У здорових осіб через 60 хв середній вміст ІРІ зростав втричі порівняно з величинами натще. Абсолютний приріст складав у середньому 30 мкд/мл. У хворих на цукровий діабет ІІ типу вміст ІРІ збільшувався приблизно удвоє порівняно з вихідними даними, проте у зв'язку з тим, що останні були нижчими від контрольних, тому і величина абсолютного приросту (6-10,4 мкд/мл) була у 3-4 рази меншою, ніж у здорових. У хворих ЦД ІІ типу з ожирінням величина абсолютного приросту ІРІ у групі зі збереженою дією СП і у групі з резистентністю до СП (І-Б) була близькою. Найменшим зростання ІРІ було у хворих І-А групи, де вміст інсуліну через 60 хв був вірогідно нижчим у порівнянні як з групою зі збереженою чутливістю до СП ( $P < 0,001$ ), так і з групою з резистентністю до СП, але збільшеною масою тіла ( $P < 0,05$ ). Майже ніякої динаміки вмісту ІРІ не відмічалось у групі хворих на І тип діабету. Різниця між вмістом ІРІ через 60 хв у І-А групі і хворими на І тип діабету була вірогідною ( $P < 0,05$ ).

Через 120 хв після прийому глюкози у контрольній групі вміст ІРІ зменшився до величин дещо вищих рівня натще. У хворих на діабет ІІ типу динаміка показників ІРІ була різнобічною. У групі зі збереженою чутливістю до СП вміст ІРІ залишився на тому ж рівні, що і через 60 хв, а у хворих з ВСР як І-А, так І-Б груп, спостерігалось зменшення вмісту інсуліну. Вірогідної різниці вмісту ІРІ через 120 хв між І-А і І-Б групами не було. У хворих на діабет І типу вміст ІРІ, як і через 60 хв, залишався на попередньому рівні і у порівнянні з групою І-А різниця була не достовірною, а при зіставленні з групою І-Б спостерігалась статистична вірогідність ( $P < 0,05$ ).

Особливу увагу привертала до себе абсолютна і відносна частота типів секреторної реакції ІРІ у першій і другій секреторній фазі (табл.3). У здорових людей переважала нормосекреторна реакція (80%) як у першій, так і у другій фазі. У хворих на діабет ІІ типу зі збереженою чутливістю до СП (2 група), навпаки, домінував гіпосекреторний тип реакції (76%) і тільки у 1/4 хворих зберігалась нормосекреторна реакція. У хворих з ВСР зі збільшенням маси тіла (група І-Б) тип відповідної реакції був здебільшого гіпосекреторний (94%) і тільки у поодиноких випадках (6%) зберігалась нормосекреторна реакція ІРІ. У другій фазі у всіх обстежених цієї групи встановлена гіпосекреторна реакція. У хворих з ВСР і зменшеною масою тіла (група І-А) у першій і другій фазах секреції у 100% випадків реєструвалася гіпосекреторна реакція. Така ж картина відмічалась у групі хворих на цукровий діабет І типу.

Початковий оптимізм, пов'язаний з визначенням інсуліну, дещо зменшився у зв'язку із значною варіабельністю секреторної реакції інсуліну. Ця варіабельність не є дивиною, тому що визнано, що секреція інсуліну залежить від багатьох чинників [8]. Між вмістом глюкози у крові та ІРІ нерідко відсутня кореляція [7]. Була запропонована значна кількість показників для визначення інсулінової забезпеченості організму [9]. Проте за останні роки через значну варіабельність секреції ІРІ, навіть у здорових осіб, від них відмовляються. Виходячи з цього, було запропоновано використовувати у якості критерія оцінки секреторної функції бета-клітин обчислення абсолютної реакції [7]. Такий метод дозволяє дати більш

об'єктивну оцінку ендogenous резерву інсуліну. Тому ми цілком свідомо, окрім обчислення середніх показників ІРІ і оцінки типу секреторної реакції, відмовились від обчислення безлічі інших малоінформативних показників.

Таблиця 3. Абсолютна та відносна частота типів реакції ІРІ у першій та другій секреторній фазі

| Група обстеження                  | Перша секреторна фаза  |                         |                         | Друга секреторна фаза  |                         |                         |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                   | Гіпосекреторна реакція | Нормосекреторна реакція | Гіперсекреторна реакція | Гіпосекреторна реакція | Нормосекреторна реакція | Гіперсекреторна реакція |
| Здорові, n=10                     | 1<br>(10%)             | 8<br>(80%)              | 1<br>(10%)              | 1<br>(10%)             | 8<br>(80%)              | 1<br>(10%)              |
| Хворі ЦД II типу, 2 група, n=33   | 25<br>(75,7%)          | 8<br>(24,3%)            | 0                       | 23<br>(69,6%)          | 10<br>(30,4%)           | 0                       |
| Хворі ЦД II типу, 1-Б група, n=33 | 31<br>(93,9%)          | 2<br>(6,1%)             | 0                       | 33<br>(100%)           | 0                       | 0                       |
| Хворі ЦД II типу, 1-А група, n=36 | 36<br>(100%)           | 0                       | 0                       | 36<br>(100%)           | 0                       | 0                       |
| Хворі ЦД I типу, n=15             | 15<br>(100%)           | 0                       | 0                       | 15<br>(100%)           | 0                       | 0                       |

Оскільки інсулін є основним і універсальним анаболічним гормоном людини, тому динаміка маси тіла за інших рівних умов може слугувати досить чутливим непрямим показником ендogenous резерву цього гормону. Найбільш чутливою до інсуліну є жирова тканина, отже вміст і динаміка останньої в організмі також може бути одним із клінічних індикаторів інсулінпродукуючої функції бета-клітин підшлункової залози. Для цього доцільно використовувати індекс маси тіла, який найбільш адекватно віддзеркалює вміст жиру в організмі людини [10].

Група 1-А складалася із хворих з ВСР зі зниженою масою тіла (показники пацієнтів відповідали таким у осіб з інсулінозалежним типом хвороби за масою тіла, глікемією, вмістом інсуліну у плазмі крові). У певній частині хворих цієї групи з самого початку хвороби неможливо було виключити I тип цукрового діабету. Оскільки ми не визначали органоспецифічні антитіла до острівцевих клітин (цитоплазматичні, поверхневоклітинні, антитіла до глютаматдекарбоксілази), то клінічно розділити хворих за типами ЦД було досить складно. Однак, враховуючи анамnestичні дані, динаміку маси тіла, тривалість ефективної пероральної терапії, можна припустити, що найвірогідніше у хворих із групи 1-А з коротким терміном збереження ефективного лікування СП був діабет I типу, а в осіб з тривалим терміном ефективної терапії - діабет II типу (хоч неможливо виключити латентний аутоімунний діабет дорослих - LADA). Необхідно наголосити, що вік маніфестації хвороби не є визначальним у плані ідентифікації типу діабету. Не виключено, що виникнення ВСР у осіб 1-Б групи зумовлене зростанням інсулінорезистентності у зв'язку зі збіль-

шенням маси тіла. Причому, в цій групі згодом погіршується функція інсулярного апарату підшлункової залози. Отже, розвиток ВСР супроводжується зменшенням секреції ІРІ при проведенні ТТГ. Проте ця ознака проявляється різною мірою у осіб зі зниженою і надмірною масою тіла.

## Висновки

1. Зникнення ефекту від використання СП у частини хворих на ЦД з ВСР, які втрачають масу тіла, пов'язане зі зменшенням ендogenous резерву інсуліну.

2. У хворих на ЦД з надмірною масою тіла розвиток ВСР обумовлюється поєднанням зростаючої інсулінорезистентності і виснаженням функції інсулярного апарату підшлункової залози.

## Література

1. Карабун П.М., Скробонская Н.А., Сакало Е.А. Оценка терапевтического действия диабстона, глюрснорма и глиформина у больных сахарным диабетом II типа // Эндокринология. К.: Здоров'я, 1989, вып.19, 50-52.
2. Groop L., Wahlin-Boll E. Pharmacokinetics and metabolic effect of glibenclamide and glipizide in type 2 diabetes // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985, 28, N 6, 697-704.
3. Санаторно-курортное лечение эндокринно-обменных заболеваний/ Под ред. А.С. Ефимова. К.: Здоровье, 1992, 11-40.
4. Sauer H. Diabetes-therapie. Springer Verlag, Berlin, 1987.
5. Ammon H.A. Molekulare Wirkungsmechanismen der Sulfonylharnstoffe // Dtsch. Med. Wschr. 1988, 113, 864-870.
6. Ratzmann K.P, Berger M. Kombinationstherapie Insulin und Sulfonylharnstoffe // Ztsch. Arztl. Fortbild. 1990, 84, 1005-1007.
7. Michaels D. Diagnostik der Vorstadien des Diabetes mellitus // Dtsch. Gesundh. Wesen. 1974, 29, 344-350.
8. Bibergeil H. (hrgs). Diabetes mellitus. VEB. Gustav Fisher Verlag, Jena, 1989, s. 649.
9. Музыченко В.Г. Применение массо-ростовых соотношений в клинической медицине // Врач. дело. 1987, N 1, 21-23.
10. Славнов В.Н. Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии. К.: Здоровье, 1988, с. 198.

### Клиническая эффективность сульфаниламидов и эндогенный резерв инсулина у больных сахарным диабетом II типа

Г.Ф. Генделека

*Одесский государственный университет, 270100 Одесса, Украина*

Представлены результаты анализа соотношения клинической эффективности сульфаниламидных препаратов и эндогенного резерва инсулина. Обследовано 102 больных сахарным диабетом II типа с различной эффективностью сульфаниламидов, 15 больных с I типом болезни и 10 здоровых лиц. Установлено, что исчезновение эффекта от пероральной терапии в случае возникновения вторичной сульфаниламидорезистентности связано с уменьшением эндогенного резерва инсулина. Клинически это проявляется уменьшением массы тела и соответственно жировой ткани в организме человека.

**Clinical efficacy of sulfanilamide preparations and endogenous insulin reserves in type II diabetes mellitus**

G.F. Gendeleka

*The Odesa State Medical University, 270100 Odesa, Ukraine*

The results of the analysis of correlation between the clinical efficiency of sulfanilamide preparations and endogenous insulin reserves are given. 102 patients with type II diabetes mellitus with various sulfanilamide efficiency, 15 patients with type I diabetes mellitus and 10 healthy subjects were examined. The lack of the effect from peroral therapy in secondary resistance to sulfanilamides was found to be related to the reduction of endogenous insulin reserve. Clinically, it is manifested by a decrease in body mass and accordingly of the adipose tissue.

## ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ ТА СТРУКТУРНІ ВЛАСТИВОСТІ МЕМБРАН ЛЕЙКОЦИТІВ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ХВОРИХ І НЕХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

Н.О.Зуєва\*, Л.О.Метелиця\*\*, А.С.Єфімов\*

\*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 254114 Київ

\*\*Інститут біоорганічної хімії НАН України, 253094 Київ, Україна

Вивчали структурний стан плазматичної мембрани лейкоцитів за допомогою флуоресцентних зондів АНС та пірену, фагоцитарну активність нейтрофілів та вміст комплементу і  $C_3$ -компоненту комплементу у крові ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС, віком 30 – 56 років (7 жінок, 57 чоловіків) з сумарною поглиненою дозою до 100 сГр, що довгостроково працювали в 30-кілометровій зоні, тобто зазнавали впливу хронічного опромінення та психогенного стресу. З них 16 осіб страждали на цукровий діабет (ЦД) II типу, який було діагностовано в різні роки після аварії. Окрім ЦД, у всіх ЛНА були й інші супутні захворювання: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, різна хронічна патологія системи травлення, нервової системи, дихального апарату (наводиться в порядку, що зменшується за значенням). До аварії на ЧАЕС всі ці люди вважались здоровими. Групою порівняння були 25 військових відповідного віку, що перенесли хронічний психогенний стрес війни в Афганістані протягом 3 – 4 років, у яких серед супутньої патології переважали захворювання шлунково-кишкового тракту. У всіх ЛНА виявлено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, підвищення комплементу і  $C_3$ -компоненту комплементу та зміни в структурі мембран лейкоцитів – зменшення рівня занурення білків в ліпідний матрикс, збільшення мікров'язкості ліпідного бішару. У ЛНА з ЦД виявлені зміни носили більш виражений характер.

**Ключові слова:** ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС, цукровий діабет, фагоцитоз, комплемент, мембрани лейкоцитів.

Клітинні мембрани є основними субстратами і місцем прикладання регуляторних ефектів більшості фізіологічних і патологічних чинників, у тому числі, іонізуючого опромінення. Іонізуюче випромінювання впливає на структурний стан клітини політропно. Залежно від дози радіаційні ефекти можуть мати протилежне спрямування стосовно окремих реакцій метаболізму чи конкретної функції. Висока чутливість клітин до радіаційного випромінювання в репродуктивній фазі зумовлена геномними чинниками. Однак за низького рівня впливу, значний внесок в ефекти, що спостерігаються, вкладають епігеномні механізми, серед яких провідне місце належить мембранозалежним [1, 2]. Зміни на мембранному рівні можуть стати причиною змін антигенних властивостей клітин і як наслідок - змінами в системі неспецифічного захисту [3]. Тому метою цього дослідження було вивчення структурного стану плазматичних мембран лейкоцитів, фагоцитарної активності нейтрофілів, концентрації комплементу та  $C_3$ -компоненту комплементу у ЛНА на ЧАЕС, що зазнали впливу хронічної дії іонізуючого опромінення і хронічного психогенного стресу, хворих і нехворих на ЦД II типу.

## Матеріали і методи

Обстеження проведені у 64 ЛНА на ЧАЕС, віком 30 – 56 років (7 жінок, 57 чоловіків), що довгостроково працювали в 30-кілометровій зоні ЧАЕС (з 1986-1987 до 1993-1994 рр.), тобто зазнали впливу хронічного опромінення в дозі до 100 сГр та хронічного психогенного стресу. Цих осіб було поділено на 2 групи, що страждали і не страждали на ЦД II типу.

I групу складала 47 ЛНА без ЦД. Індекс маси тіла (ІМТ) у них становив  $25,9 \pm 5,8$  кг/м<sup>2</sup>.

До II групи увійшли 16 ЛНА, у яких в різні роки після аварії був діагностований ЦД II типу легкої або середньої тяжкості. Таблетовані цукрознижуючі препарати (манініл) приймали періодично. ІМТ у цих хворих складав  $27,8 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>. Рівень постпрандіальної глікемії (через 2 год після сніданку) дорівнював  $11,2 \pm 2,2$  ммоль/л. У всіх ЛНА (з ЦД та без) були супутні захворювання: гіпертонічна хвороба, ІХС, різна хронічна патологія системи травлення та нервової системи. До аварії на ЧАЕС всі ці люди вважались здоровими.

Групою порівняння (III група) були 25 військових відповідного віку, що перенесли хронічний психогенний стрес війни в Афганістані протягом 3 – 4 років – учасники бойових дій (УБД). ІМТ дорівнював  $24,1 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>. У цій групі серед супутньої патології переважали захворювання шлунково-кишкового тракту.

IV група - 25 здорових мешканців м. Києва відповідного віку та статі з ІМТ  $23,9 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>.

Всі обстеження проводили в кінці 1993 – на початку 1994 рр.

Фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові (% клітин, що фагоцитували, фагоцитарне число та фагоцитарний індекс) визначали за методом [4], титр комплементу та концентрацію C<sub>3</sub>-компоненту комплементу у крові – за рекомендаціями [5].

Структурну композицію плазматичних мембран лейкоцитів вивчали флуоресцентними методами [6] на флуоресцентному спектрофлуориметрі MPF – 4 («Hitachi», Японія) в 1 см кубові за температури 18°C у 20 осіб з I групи, 10 ЛНА з ЦД та 15 УБД. Плазматичні мембрани лейкоцитів отримували диференційним центрифугуванням [7]. Концентрація мембран лейкоцитів складала 0,15 мг/мл, 8-аніліннафталін сульфату (АНС) –  $1 \times 10^6$  М і пірену –  $1 \times 10^{-5}$  М (обидва зонди фірми «Serva»). Концентрацію білка визначали за методом Lowry [8]. Оцінювали такі параметри:

1. Інтенсивність власної флуоресценції мембранних білків, яка відображає їх конформаційний стан.

2. Інтенсивність флуоресценції пірену і АНС–зондів, що використовуються для оцінки гідрофобних (глибинних) і полярних (поверхневих) ділянок біомембран, відповідно.

3. Ефективність індуктивно-резонансного переносу енергії (ІРПЕ) донорно-акцепторних пар (ДАП): білок-пірен та білок-АНС, що відображають білок-ліпідні і міжбілкові взаємодії в мембранах.

4. Ступінь ексимеризації пірену, що характеризує мікрор'язкість ліпідного бішару.

Статистичну обробку даних проводили за критерієм t Стьюдента [9].

## Результати та їх обговорення

Як видно з табл.1, фагоцитарна активність нейтрофілів, вміст комплементу та C<sub>3</sub>-компоненту комплементу у здорових осіб та УБД не відрізняються. Зменшення фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа у ЛНА без вірогідного зниження відсотку фагоцитуючих клітин свідчить про зменшення поглинальної функції нейтрофілів при незмінній кількості клітин, що профагоцитували. У ЛНА з ЦД всі показники вірогідно нижчі, ніж в УБД та здорових осіб, що свідчить про зниження фагоцитарної активності. При цьому загальна кількість лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів в усіх групах вірогідно не відрізнялась (дані не наведені). Аналогічні результати у ЛНА спостерігали й інші автори [10]. Добре відоме також зниження фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ЦД, що не зазнавали впливу радіаційних чинників. Фагоцитарна активність тісно пов'язана з обміном вуглеводів і при ЦД має місце глікозилювання білків, що мають відношення до опсонізації – C<sub>3b</sub>, F<sub>c</sub>-фрагмента імуноглобуліну і відповідних рецепторів на поверхні нейтрофілів [11]. З процесом фагоцитозу тісно пов'язана система комплементу. У разі фагоцитозу необхідна активізація гексомонофосфатного шунта, яка спостерігається тільки при

приєднанні комплементу між поліморфноядерним нейтрофілом та часткою, що поглинається [12]. У ЛНА обох груп відмічається підвищення комплементу та  $C_3$ -компоненту комплементу (табл.1) з одночасним зниженням фагоцитарної активності, про що йшла мова вище. Таке протиріччя можна пояснити, з одного боку, тим, що у ЛНА в кістковому мозку є стійке порушення нейтрофілопоезу, внаслідок чого в кров поступають менш повноцінні у функціональному відношенні клітини і/або змінами геному цих клітин [10], а з другого, – клітини можуть не реагувати на активатори із-за змін в структурі плазматичної мембрани. Тому подальшим етапом роботи було вивчення структури плазматичної мембрани лейкоцитів за допомогою флуоресцентних зондів АНС та пірену.

Таблиця 1. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів, комплементу та  $C_3$ -компоненту комплементу у обстежених осіб

| Показник                             | Здорові<br>(25) | УБД<br>(25) | ЛНА<br>(47) | ЛНА з ЦД<br>(16) |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|-------------|------------------|
| Фагоцитуючі клітини, %               | 65,0±7,0        | 60,5±6,5    | 53,6±1,8    | 50,1±2,1 *       |
| Фагоцитарний індекс                  | 6,0±0,3         | 5,7±0,2     | 3,8±0,3*    | 2,91±0,3 *       |
| Фагоцитарне число                    | 10,5±0,8        | 9,5±0,3     | 7,0±0,3*    | 5,8±0,4**        |
| Комплемент, гем.од.                  | 46,4±2,5        | 49,5±2,0    | 56,4±1,6*   | 59,1±2,2*        |
| $C_3$ -компонент<br>комплементу, г/л | 0,65±0,02       | 0,67±0,05   | 0,8±0,06*   | 0,9±0,05*        |

Примітка. У дужках вказане число обстежених. \* -  $P \leq 0,05$ , \*\* -  $P \leq 0,02$  - стосовно відповідних показників УБД.

Результати дослідження наведені в табл. 2. Отримані дані можна пояснити з позицій спектрально-флуоресцентної моделі, розробленої Бурштейном [13]. За даними табл. 2, немає вірогідних змін в параметрах білкової флуоресценції, що свідчить про відсутність змін конформації мембранних білків [13]. У той же час зниження ймовірності ІРПЕ на пірен, очевидно, говорить про зниження рівня занурення білків в ліпідний матрикс. Незмінність або навіть невелика тенденція до зменшення ІРПЕ на АНС в групі ЛНА з ЦД при незмінності параметрів власної білкової флуоресценції може свідчити про зміну структури поверхневих ділянок мембранних ліпідів. Звертає увагу зниження ступеня ексимеризації пірену в групах ЛНА, особливо в групі ЛНА з ЦД, що відображає підвищення мікров'язкості мембран. Таким чином, можна вважати, що зміни конформаційних властивостей мембрани, які відрізняються у різних категорій осіб, є молекулярною основою їх функціонального стану. Це підтверджується результатами вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів при наявності в крові у підвищених концентраціях активаторів їх функцій (комплемент). Оскільки під час дослідження спостерігалось односпрямоване зниження фагоцитарної активності, зокрема за фагоцитарним числом та індексом, у послідовності - УБД, ЛНА та ЛНА з ЦД, є підстави стверджувати, що рівень поглинальної активності обумовлений, насамперед, ліпід-білковими взаємовідносинами і конформаційними перебудовами ліпідного бішару. Глибша структурна перебудова ліпідного шару в мембранах лейкоцитів при ЦД, ніж у інших ЛНА, свідчить про певну роль таких порушень в мембрано-залежних процесах, що регулюють функцію клітин.

Таблиця 2. Показники структурного стану плазмолемі лейкоцитів у обстежених осіб

| Об'єкт вимірювання            | Довжина хвилі збудження, м | Спектральні показники   | Значення спектральних показників |            |               |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------|---------------|
|                               |                            |                         | УБД (15)                         | ЛНА (20)   | ЛНА з ЦД (10) |
| Білкові люмінофори            | 280                        | Інтенсивність, %        | 87±8                             | 83±10      | 84±6          |
|                               |                            | Положення максимуму, нм | 330                              | 330        | 330           |
|                               |                            | Асиметрія               | 1,00±0,01                        | 1,04±0,04  | 1,00±0,01     |
|                               |                            | Напівширина спектру, нм | 60,0±1,0                         | 61,1±1,2   | 61,0±1,1      |
|                               |                            | Положення максимуму, λ  | 0,99±0,03                        | 1,00±0,02  | 1,04±0,03     |
| ДАП: білкові люмінофори-АНС   | 280                        | Ефективність ІРПЕ       | 0,83±0,03                        | 0,72±0,02* | 0,69±0,01*    |
| ДАП: білкові люмінофори-пірен | 280                        | Ефективність ІРПЕ       | 0,83±0,03                        | 0,72±0,02* | 0,69±0,01*    |
| Пірен                         | 340                        | Індекс полярності       | 1,04±0,06                        | 0,99±0,05  | 0,98±0,05     |
|                               |                            | Ступінь ексимеризації   | 0,84±0,03                        | 0,75±0,02* | 0,70±0,03**   |

Примітка. У дужках вказана кількість осіб у групі. \* -  $P \leq 0,05$  - стосовно УБД,

\*\* -  $P \leq 0,05$  - стосовно ЛНА.

## Висновки

1. У ЛНА відмічалось зниження фагоцитарної активності нейтрофілів за фагоцитарним числом та індексом, а у ЛНА з ЦД II типу - за всіма показниками (відсоток фагоцитозу, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число) на тлі підвищення активатора фагоцитозу – комплексу та  $C_3$ -компоненту комплексу.

2. Фагоцитарна активність нейтрофілів, як показника функціонального стану мембрани, зумовлена змінами конформаційних властивостей мембрани: зменшенням рівня занурення білків в ліпідний матрикс і збільшенням мікров'язкості ліпідного бішару.

3. Більш виражене зниження фагоцитарної активності нейтрофілів у ЛНА з ЦД пов'язане з глибшою структурною перебудовою мембран лейкоцитів.

4. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів, комплексу та  $C_3$ -компоненту комплексу у осіб, що зазнали впливу психогенного стресу (УБД), не відрізнялись від таких у здорових осіб.

5. Беручи до уваги нормальну функцію нейтрофілів у осіб, що зазнали впливу хронічного психогенного стресу (УБД), і відсутність суттєвої різниці в кількості лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів периферичної крові у обстежених осіб, можна припустити, що виявлена структурна модифікація мембран лейкоцитів у ЛНА зумовлена дією опромінення.

## Література

1. Коломийцева И.К. Радиационная биохимия мембранных липидов. М.: Наука, 1989. 181 с.
2. Kuzin A.M., Ruda V.P., Morgovoi E.J. The role of receptors in radiation gormesis //Radiat Environ. Biophys. 1991. 30, N 4, p.266.
3. Лутошкин С.Ф., Марциновский В.Ю. Современные методы диагностики и лечения внутренних болезней. М.: Медицина, 1980. 365 с.
4. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. К.: Здоров'я, 1981. 208 с.
5. Шляхов Э.Н., Андриеш Л.П. Иммунология. Кишинев, 1985. 315 с.
6. Лебедь О.И., Жирнов В.В., Зуева Н.А. Структурные эффекты в сарколемме кардиомиоцитов при действии модуляторов полифосфоинозитидной системы // Физиол. журн. СССР. 1990. 76, N 10, 1290 – 1297.
7. Becker E.L., Talley J.V., Showell H.J. et al. Activation of rabbit polymorphonuclear leukocyte membrane  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  by chemotactic factor //J. Cell Biol. 1978, 77, 329-333.
8. Lowry O.H., Rosebrond N.J., Farr A.L., Rendall R.J. Protein measurment with Folin phenol reagent //J. Biol. Chem. 1951, 193, N 1, 265 – 269.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
10. Комиссаренко С.В., Зак К.П., Мельников О.Ф. и др. Радиация и иммунитет человека. К.: Наукова думка, 1994. 112 с.
11. Davidson N.J., Sovden S.H., Fletcher J. Defective phagocytosis in insulin controlled diabetics: evidence for a reaction between glucose and opsonising proteins // J. Clin. Pathol. 1984, 37, 783-786.
12. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. М.: Медицина, 1985. 316 с.
13. Бурштейн Э.А. Собственная люминесценция белка //Итоги науки и техники. Сер.биол. М.: ВИНТИ, 1977, 7. 89 с.

### Показатели неспецифического иммунитета и структурные свойства мембран лейкоцитов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих и нестрадающих сахарным диабетом II типа

Н.А.Зуева\*, Л.А.Метелица\*\*, А.С.Ефимов\*

\*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 254114 Киев

\*\*Институт биоорганической химии НАН Украины, 253094 Киев, Украина

Изучали структурное состояние плазматических мембран лейкоцитов с помощью флуоресцентных зондов АНС и пирена, фагоцитарную активность нейтрофилов, концентрацию комплемента и  $\text{C}_3$ -компонента комплемента в крови ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС в возрасте 30 – 56 лет (7 женщин, 57 мужчин) с суммарной поглощенной дозой до 100 сГр, длительно работавших в 30-километровой зоне, т.е. подвергшихся воздействию хронического облучения и психогенного стресса. Из них 16 человек страдали сахарным диабетом (СД) II типа, который был диагностирован в разные годы после аварии. Кроме СД у всех ЛПА была и другая сопутствующая патология: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, различная хроническая патология системы пищеварения, нервной и дыхательной систем (приводится в порядке снижения значений). До аварии на ЧАЭС все эти люди считались практически здоровыми. Группой сравнения были 25 военнослужащих соответствующего возраста, перенесших хронический психогенный стресс войны в Афганистане в течение 3 – 4 лет, у которых среди сопутствующей патологии преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта. У всех ЛПА обнаружено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение комплемента,  $\text{C}_3$ -компонента комплемента и изменения в структуре мембран лейкоцитов – уменьшение уровня погружения белков в липидный матрикс, увеличение микровязкости липидного бислоя. У ЛПА с СД выявленные изменения носили более выраженный характер.

**Indices of non-specific immunity and structural properties of leucocyte membranes in liquidators of the Chernobyl accident consequences with and without type II diabetes mellitus**

N.A.Zuyeva\*, L.A.Metelitsa\*\*, A.S.Yefimov\*

\*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS of Ukraine, 254114 Kyiv

\*\*Institute of Bioorganic Chemistry of NAS of Ukraine, 253094 Kyiv, Ukraine.

In liquidators of the Chernobyl accident consequences (LCAC) aged 30 – 56 years (7 women, 57 men) with a total absorbed dose of 100 cGy who worked within a 30-km zone for a long time, i.e. were exposed to chronic irradiation and psychogenic stress, structure of leucocyte plasmatic membrane was studied using fluorescent probes ANS and pyrene, neutrophil phagocytic activity, concentration of blood complement and C<sub>3</sub>-component of the complement were studied. In the group under consideration 16 patients had type II diabetes mellitus (DM) which was diagnosed at various periods following the accident. In addition to DM all LCAC had other accompanying disorders: hypertension, coronary disease, various disorders of digestive, nervous and respiratory systems (giving with lowering numbers of patients). Before the Chernobyl accident all these persons were healthy people. A comparison group included 25 military men matched by age who were exposed to chronic psychogenic stress for 3-4 years during the war in Afghanistan. In this group accompanying disorders were mostly those of gastrointestinal tract. In all LCAC a decrease in neutrophil phagocytic activity was observed as well as an increase in concentration of the complement and C<sub>3</sub>-component of the complement and changes in leucocyte membrane structure - a decrease of protein immersion in the lipid matrix and an increase of microviscosity of lipid bilayer. In LCAC with DM the changes observed were more pronounced.

## МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СЕКРЕТОРНИХ ГРАНУЛ ЕНДОКРИНОЦИТІВ МІОКАРДА ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ

Л.Г.Воскобойник

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 254114 Київ

Зміни секреторної активності ендокриноцитів міокарда, які отримані на підставі морфометричних даних, при розвитку експериментального цукрового діабету мають поліфазний характер. На етапах розвитку захворювання (2 тиж, 1 міс та 2 міс) відмічається чергування ознак активізації та гальмування процесів виведення пептиду із клітин. Тривалий перебіг цукрового діабету (4-6 міс) супроводжується переважно наявністю деструктивних змін у ендокринних клітинах та гальмуванням процесів виведення з них натрійуретичного пептиду.

*Ключові слова:* експериментальний стрептозототинний діабет, вушко серця, міокард, ендокриноцит, секреторна гранула.

Цукровий діабет (ЦД) залишається одним з найпоширеніших та тяжких захворювань у світі. У більшості випадків перебіг цукрового діабету супроводжується серйозними порушеннями з боку серцево-судинної системи, котрі найчастіше і є причиною летального кінця [1, 2]. До факторів ризику при розвитку таких ускладнень діабету належить гіпертензія, яка виникає внаслідок гіперглікемії та порушення водно-електролітного гомеостазу в організмі [3, 4]. В регуляції останнього важливу роль може грати передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП), який синтезується безпосередньо у серці. Цьому гормону властиві виразні натрійуретичний та діуретичний ефекти, які здійснюються внаслідок його безпосереднього впливу на нирки або систему ренін-ангіотензин-альдостерон [5-7]. Все це дозволяє припустити, що ПНУП може належати важлива роль у патогенезі серцево-судинних захворювань при діабеті.

У зв'язку з вищеозначеним, для оцінки секреторної активності ендокриноцитів серця на різних етапах розвитку діабету І типу нами проведеної морфометричний аналіз їх гранул на підставі класифікації останніх за ступенем зрілості та локалізації у клітинах.

### Матеріали і методи

Експерименти проводили на щурах-самцях лінії Вістар віком 1 - 1,5 міс, масою 100-120 г (69 щурів). Цукровий діабет, подібний до інсулінозалежного діабету І типу у людини, спричиняли одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозототину ("Upjohn", США), розведеного на цитратному буфері (рН 4,5), у дозі 75 мг/кг маси тіла. Тривалість експерименту становила 2 тиж, 1, 2, 4 та 6 міс. Про розвиток діабету свідчило підвищення рівня глюкози у крові, що визначали за допомогою декстрометру. Контрольні групи формували із інтактних тварин відповідного віку.

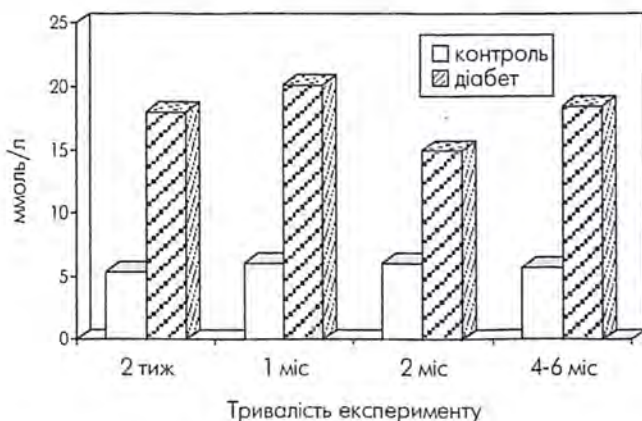
Для електронно-мікроскопічних досліджень використані фрагменти тканини правого вушка серця, які фіксували у 2,5% розчині глютарового альдегіду, виготовленого на какодлатному буфері з додаванням параформальдегіду, та 1% розчині осмієвої кислоти. Матеріал зневоднювали у спиртах зростаючих концентрацій та абсолютному ацетоні, заливали в епон-812 і проводили ступінчасту полімерізацію при 35<sup>0</sup>С, 45<sup>0</sup>С та 60<sup>0</sup>С протягом 2 діб. Блоки тканини різали на ультрамикротомі LKB-8800 (Швеція). Ультратонкі зрізи, товщиною 70-80 нм,

зabarвлювали насиченим водним розчином ураніацетату та розчином цитрату свинця. Препарати вивчали в електронному мікроскопі JEM-100C (Японія).

Морфометричний аналіз гранул проводили за методом M. Cantin et al [8]. Для цього на ультратонких препаратах вибирали ендокриноцити, в котрих зріз пройшов через центральну ділянку клітини. Такі ендокринні міоцити обов'язково містили видовжене уздовж довгої осі клітини ядро з ядерцем, розташовані з обох сторін ядра міофібрили та комплекс Гольджи. Гранули розділяли на 3 групи відносно їх зрілості: у стадії формування, зрілі та у стадії виведення, а також на 2 групи відповідно їх локалізації у клітині: в навколоядерній зоні та поблизу плазматичної мембрани. Для кожної категорії гранул визначали як абсолютну їх кількість, так і відсотковий вміст від загального числа. У кожній експериментальній групі обчислювали 100 ендокринних клітин.

## Результати та їх обговорення

У щурів із стрептозотоциновим діабетом протягом всього експерименту відзначалося вірогідне підвищення рівня глюкози у крові (мал.).



Мал. Зміни концентрації глюкози в крові у щурів із стрептозотоциновим діабетом. Відмінності статистично вірогідні порівняно з інтактним контролем; \*\*\* -  $P < 0,001$  за t-критерієм Стьюдента.

Морфометричні дослідження показали, що кількість гранул в ендокриноцитах вухка через 2 тиж після введення стрептозотину помітно зменшується (в 1,6 рази) порівняно з контролем (табл. 1). Крім того, на даному етапі спостереження у клітинах в 1,6 рази зростає відсотковий вміст гранул поблизу плазматичної мембрани, а в навколоядерній зоні зменшується в 1,3 рази (табл. 2). Змінюється склад гранул і за ступенем їх зрілості. У цитоплазмі ендокриноцитів в 2,5 рази зменшується частка зрілих форм. Навпаки, кількість гранул у стадії виведення зростає майже у 2 рази. Відсотковий вміст гранул у стадії формування в клітинах вухка міокарда порівняно з контролем вірогідно не змінюється (табл. 3).

Таким чином, збільшення кількості гранул поблизу плазматичної мембрани, переважно за рахунок форм у стадії виведення, і значне зменшення кількості зрілих гранул на тлі зниження загального їх числа у клітинах може свідчити про активізацію процесів виведення гормону із ендокриноцитів на цьому етапі спостереження. Подібні зміни секреторної активності ендокриноцитів міокарда, за даними літератури, супроводжуються підвищенням концентрації ПНУП у крові [9-11].

Таблиця 1. Вміст гранул в ендокриноцитах серця ( $M \pm m$ ) у щурів із стрептозоточиновим діабетом

| Строк спостережень | Контроль       | Діабет            |
|--------------------|----------------|-------------------|
| 2 тиж              | 47,8 $\pm$ 2,9 | 30,1 $\pm$ 1,9*** |
| 1 міс              | 47,5 $\pm$ 3,4 | 72,5 $\pm$ 3,3*** |
| 2 міс              | 47,5 $\pm$ 3,4 | 37,0 $\pm$ 2,4    |
| 4-6 міс            | 44,6 $\pm$ 3,1 | 61,0 $\pm$ 3,6*   |

Примітка. У таблицях 1-3 відмінності статистично вірогідні порівняно з інтактним контролем: \*\*\* -  $P < 0,001$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \* -  $P < 0,05$  за  $t$ -критерієм Стьюдента. В усіх групах  $n=100$ .

Таблиця 2. Локалізація гранул в ендокриноцитах серця ( $M \pm m$ ) у щурів із стрептозоточиновим діабетом

| Строк спостережень | Контроль               |                      | Діабет                 |                      |
|--------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
|                    | навколоядерна зона (%) | поблизу мембрани (%) | навколоядерна зона (%) | поблизу мембрани (%) |
| 2 тиж              | 64,7 $\pm$ 1,9         | 19,9 $\pm$ 1,4       | 49,4 $\pm$ 1,8***      | 31,0 $\pm$ 1,7***    |
| 1 міс              | 61,5 $\pm$ 1,5         | 20,4 $\pm$ 1,4       | 79,3 $\pm$ 1,1***      | 11,8 $\pm$ 0,6***    |
| 2 міс              | 61,5 $\pm$ 1,5         | 20,4 $\pm$ 1,4       | 54,3 $\pm$ 1,6*        | 27,8 $\pm$ 1,7*      |
| 4-6 міс            | 56,2 $\pm$ 1,8         | 20,2 $\pm$ 1,5       | 48,0 $\pm$ 1,6*        | 18,2 $\pm$ 1,1       |

Таблиця 3. Розподіл секреторних гранул за ступенем їх зрілості в ендокриноцитах серця ( $M \pm m$ ) у щурів із стрептозоточиновим діабетом, %

| Строк спостережень | Контроль            |                |                    | Діабет              |                   |                    |
|--------------------|---------------------|----------------|--------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
|                    | у стадії формування | зрілі          | у стадії виведення | у стадії формування | зрілі             | у стадії виведення |
| 2 тиж              | 47,5 $\pm$ 1,3      | 23,6 $\pm$ 1,2 | 28,9 $\pm$ 1,1     | 42,2 $\pm$ 1,6**    | 9,3 $\pm$ 0,9***  | 48,5 $\pm$ 1,6***  |
| 1 міс              | 47,0 $\pm$ 1,6      | 20,4 $\pm$ 0,5 | 32,6 $\pm$ 1,2     | 56,0 $\pm$ 0,9**    | 28,8 $\pm$ 0,6*** | 15,2 $\pm$ 0,7***  |
| 2 міс              | 47,0 $\pm$ 1,6      | 20,4 $\pm$ 0,5 | 32,6 $\pm$ 1,2     | 47,3 $\pm$ 1,6      | 13,0 $\pm$ 1,2*** | 39,7 $\pm$ 1,5*    |
| 4-6 міс            | 47,1 $\pm$ 2,3      | 21,2 $\pm$ 1,4 | 31,7 $\pm$ 1,5     | 49,5 $\pm$ 1,4      | 27,9 $\pm$ 1,6*   | 22,6 $\pm$ 1,2**   |

У щурів з діабетом тривалістю 1 міс кількість гранул в ендокриноцитах вушка зростає в 1,5 рази порівняно з контролем (табл. 1). Морфометричний аналіз гранул за їх локалізацією вказує на помітне зменшення (в 1,7 рази) кількості гранул поблизу плазматичної мембрани та зростання в 1,3 рази їх відсоткового вмісту в навколоядерній зоні (табл.2). Суттєві зміни виявляються і в співвідношенні гранул за ступенем зрілості. Збільшується частка зрілих гранул та гранул у стадії формування. Навпаки, відсотковий вміст гранул у стадії виведення знижується більш ніж у 2 рази (табл.3).

Таким чином, збільшення загальної кількості гранул у клітинах, їх переважна навколоядерна локалізація, збільшення відсоткового вмісту зрілих форм та у стадії формування на тлі зменшення кількості гранул у стадії вивільнення може свідчити про накопичення ПНУП у клітинах та галь-

мування процесів його виведення. Подібна морфологічна картина, як правило, поєднується із зниженням концентрації гормону у крові [9,10].

У щурів з експериментальним стрептозотоциновим діабетом 2 міс характер змін морфометричних показників змінюється. У цілому для групи середня кількість гранул на клітину невірогідно знижується (табл. 1), що може опосередковано свідчити про незначне підвищення концентрації ПНУП у крові [9,10]. Крім того, у клітинах в 1,3 рази зменшується відсотковий вміст гранул в навколядерній зоні і в 1,3 рази збільшується їх кількість поблизу плазматичної мембрани (табл. 2). Порівняно із контролем в ендокриноцитах в 1,6 рази зменшується частка зрілих гранул і збільшується кількість форм у стадії виведення. Вміст гранул у стадії формування не відрізняється від контрольних показників, але помітно знижується порівняно з попереднім строком спостереження (табл.3). Отримані морфометричні дані можуть свідчити про посилення на даному етапі спостереження секреторних процесів в ендокриноцитах міокарда, особливо на стадії виведення ПНУП із клітин.

У тварин при тривалому перебігу діабету кількість гранул на клітину порівняно із контролем збільшується в 1,3 рази (табл. 1). Відсотковий вміст форм у стадії формування вірогідно не змінюється, однак зростає частка зрілих і зменшується відсотковий вміст гранул у стадії виведення (табл. 3).

Таким чином, наші морфометричні дані показали, що при розвитку експериментального цукрового діабету зміни секреторної активності ендокриноцитів серця мають поліфазний характер. При цьому тривалий перебіг захворювання супроводжується гальмуванням секреторних процесів та зростанням деструктивних змін в ендокринних клітинах міокарда.

## Висновки

1. Морфологічні ознаки змін секреторної активності ендокриноцитів серця, які продукують ПНУП, в умовах розвитку цукрового діабету 1 типу мають поліфазний характер.

2. На етапах розвитку захворювання (2 тиж, 1 міс і 2 міс) відмічається чергування ознак активізації та гальмування процесів виведення пептиду із клітин.

3. При тривалому перебігу експериментального цукрового діабету (4-6 міс) чітко простежуються ознаки гальмування секреторних процесів у клітинах.

## Література

1. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с.
2. Grill V., Persson G., Carlsson S. et al. Family history of diabetes in middle-aged Swedish men is a gender unrelated factor which associated with insulinopenia in newly diagnosed diabetic subjects // *Diabetologia*. 1999, **42**, N 1, 15-23.
3. Schaffer S.W. Cardiomyopathy associated with noninsulin-dependent diabetes // *Mol. Cell. Biochem*. 1991, **107**, N 1, 1-20.
4. Bianchi G. Pathophysiology of hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 1997, **6**, N 2, 167-168.
5. Chan J.C., Cheung C.K., Cockram C.S. et al. Atrial natriuretic peptide and renin-angiotensin-aldosterone system in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Hum. Hypertens*. 1994, **8**, N 6, 451-456.

6. Okwueze M.I., Opgenorth T.J., von Geldern T.W. et al. Atrial natriuretic peptide and glomerular hyperfiltration during onset of spontaneous diabetes mellitus // *Amer. J. Physiol.* 1994, **266**, N 2, Pt.2, R572-R577.
7. Chattington P.D., Anderson J.V., Rees L.H. et al. Atrial natriuretic peptide in type 2 diabetes mellitus: response to a physiological mixed meal and relationship to renal function // *Diabet. Med.* 1998, **15**, N 5, 375-379.
8. Cantin M., Timm-Kennedy M., El-Khatib E. Ultrastructural cytochemistry of atrial muscle cells. Comparative study of specific granules in right and left atrium of various animals species // *Anat. Res.* 1979, **193**, 55-70.
9. Hebden R.A., Todd M.E., McNeill J.H. Relationship between atrial granularity and release of atrial natriuretic factor in rats with diabetes mellitus // *Am. J. Physiol.* 1989, **257**, R932- R938.
10. Yano S., Tanigawa K., Suzuki S. et al. Effect of diabetes mellitus on levels of atrial natriuretic hormone in plasma and the right atrium in the non-obese diabetic mouse // *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1991, **124**, 595-601.
11. Wu S.Q., Kwan C.Y., Tang F. Streptozotocin-induced diabetes has differential effects on atrial natriuretic peptide synthesis in the rat atrium and ventricle: a study by solution-hybridization-Rnase protection assay // *Diabetologia*. 1998, **41**, N 6, 660-665.

#### **Морфометрический анализ секреторных гранул эндокриноцитов миокарда при экспериментальном сахарном диабете**

Л.Г.Воскобойник

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 254114 Киев, Украина*

Изменения секреторной активности эндокриноцитов миокарда, оцененные на основании морфометрических данных, при развитии экспериментального сахарного диабета носят полифазный характер. На этапах развития заболевания (2 нед, 1 мес и 2 мес) отмечается чередование признаков активизации и торможения процессов выведения пептида из клеток. Длительное течение сахарного диабета (4-6 мес) сопровождается преобладанием деструктивных изменений в эндокринных клетках и торможением процессов выведения из них натрийуретического пептида.

#### **Morphometrical analysis of secretory granules of the endocrine cells from the myocard in experimental diabetes mellitus**

L.G.Voskoboinik

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine*

The changes in the secretory activity of endocrinocytes which were assessed by morphometric analysis during the development of experimental diabetes mellitus had a polyphase character. At the stages of the development of the disease (2 wk, 1 mo, 2 mo) the alternation of activation and reduction of the secretory activity of endocrinocytes was observed. In later periods (4-6 mo) progressing destructive processes in endocrinocytes and the reduction of the secretory activity of the endocrine cells were found.

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИСТЕМИ ГІПОФІЗ-СТАТЕВІ ЗАЛОЗИ ПРИ ДЕЯКИХ ФОРМАХ ІДІОПАТИЧНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЧОЛОВІКІВ

О.М.Демченко, В.О.Бондаренко, Є.М.Коренева

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 310002 Харків, Україна

Проведено дослідження показників спермограм, а також рівня гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові 47 чоловіків віком 23-37 років з ідіопатичним безпліддям з наявністю та відсутністю пренатальних порушень в анамнезі (патологія вагітності та пологів у матерів). Встановлено, що за відсутності пренатальних порушень існує тенденція до підвищення рівня ФСГ при виражених змінах сперматогенезу. Для ідіопатичного безпліддя з наявністю пренатальних порушень у анамнезі така залежність змін рівня ФСГ не характерна. У чоловіків з ідіопатичною інфертильністю спостерігається відносна або абсолютна гіпоандрогенізація організму. При цьому абсолютна гіпоандрогенізація властива більшою мірою формам з наявністю пренатальної патології в анамнезі.

**Ключові слова:** ідіопатичне безпліддя, пренатальна патологія, гонадотропіни, тестостерон, естрадіол, сперматогенна функція.

Незважаючи на значні успіхи сучасної медицини в галузі клінічної та експериментальної андрології та ендокринології, проблема чоловічого безпліддя досі ще не розв'язана. У той же час в останні роки кількість бездітних шлюбів, в основі яких лежить патологія у чоловіків, постійно зростає [1]. За даними різних авторів, на чоловіче безпліддя як причину бездітності подружжя припадає 24-50% [2-4]. Етіологічні чинники, які зумовлюють класичні форми безпліддя у чоловіків, різноманітні й достатньою мірою освітлені у науковій літературі. До них належать порушення на рівні гіпоталамо-гіпофізарної системи, ураження яєчок, їх придатків, сім'яносних проток, передміхурової залози, сім'яних пухирців, імунної системи [1,5,6], які зумовлені впливом ендокринних, травматичних, інфекційних, токсичних, радіаційних чинників. У той же час існують так звані ідіопатичні форми інфертильності у чоловіків, які не супроводжуються клінічними ознаками класичних варіантів чоловічого безпліддя [7].

Основними діагностичними маркерами ідіопатичного безпліддя, поряд із визначенням морфологічних показників сім'яної рідини, є дослідження рівня гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові. При цьому більшість авторів відзначають підвищення рівня ФСГ за вираженої олігозооспермії та азооспермії [8-10]. Паралельно до підвищення рівня ФСГ спостерігається і ріст рівня ЛГ у сироватці крові [11,12], що пояснюється залученням при цій патології клітин Лейдига та епітелію сім'яних каналців. У той же час інші автори не спостерігали при олігозооспермії вірогідних змін секреції ЛГ [13].

Суперечливі дані існують і стосовно статевих гормонів. Так, деякі дослідники відзначають зниження вмісту як тестостерону, так і дигідротестостерону в сироватці крові і сім'яній рідині [14], інші ж вказують на те, що продукція тестостерону в цьому разі не виходить за межі норми [11,12]. Різні дані й про рівень естрадіолу при ідіопатичному безплідді. Він може бути нормальним [15] або підвищеним у разі олігозооспермії [16].

Не встановлено й ролі рівня пролактину при чоловічому безплідді, за винятком значної гіперпролактинемії як причини інфертильності [15]. Так, одні автори при всіх формах безпліддя не помітили його змін в сироватці крові [17], інші ж визначають підвищення показників пролактину в 66,9 % випадків ідіопатичної астенозооспермії, олігозооспермії та азооспермії [16].

В останні роки в науковій літературі з'явилися повідомлення про те, що у разі негативних впливів на організм ще в пренатальний період життя в подальшому у чоловіків можуть виникати порушення сперматогенезу [18-20]. Це підтверджують і експериментальні дослідження наслідків пренатального стресу, що може призвести згодом до морфофункціональних порушень у стані репродуктивної системи самців [21]. У той же час не встановлено, яким чином змінюються показники гормональних маркерів залежно від наявності або відсутності пренатальної патології в анамнезі.

## Матеріали і методи

Під нашим спостереженням було 47 чоловіків віком 23-37 років, які перебували в безплідному шлюбі понад 2 роки. Під час клінічного обстеження, а також вивчення анамнезу не виявили якихось запальних процесів у статевих органах, травматичних або постабляційних їх уражень, варикоцеле, ознак гіпогонадізму. Все це дало підставу трактувати безпліддя як ідіопатичну форму інфертильності.

У всіх пацієнтів вивчали морфологічні показники еякуляту за класичною методикою з урахуванням ступеня олігозооспермії та азооспермії [1]. Крім того, імуноферментним методом визначали рівні гонадотропних (ЛГ, ФСГ та пролактину), а також статевих (тестостерону та естрадіолу) гормонів у сироватці крові, використовуючи набори "Bio-Rad" (США). Контрольну групу складала 12 практично здорових чоловіків віком 25-35 років, які мали дітей у шлюбі.

Залежно від наявності або відсутності пренатальних порушень (виражений токсикоз вагітності, збереження вагітності з використанням токолітичної терапії, ускладнення пологів у матерів, затяжні пологи з використанням препаратів, що стимулюють родову діяльність) всіх хворих було розподілено на дві групи: з ідіопатичним безпліддям та ідіопатичним безпліддям з пренатальною патологією (ПП) в анамнезі.

За ступенем зниження кількості сперматозоонів в 1 мл еякуляту було виділено групи з олігозооспермією I-III ступеня, а за відсутності їх в сім'яній рідині, коли тільки визначались поодинокі клітини сперматогенезу, - групи з азооспермією.

## Результати та їх обговорення

Результати сперматологічного обстеження наведено в табл. 1. Оскільки серед чоловіків з ПП не було таких, у кого кількість сперматозоонів становила понад 30 млн в 1 мл сім'яної рідини, то показники групи з помірною олігозооспермією (I ступеня) не аналізували.

Проведений порівняльний аналіз показників спермограм у ідентичних груп чоловіків з наявністю та відсутністю ПП в анамнезі не виявив якоїсь вірогідної різниці, окрім щодо кількості еякуляту. Так, якщо цей показник у осіб без ПП не відрізнявся від контрольного ( $P > 0,05$ ), то у разі пренатальної патології при всіх ступенях порушення фертильності кількість еякуляту була вірогідно меншою від середніх показників як контрольної групи ( $P < 0,05$ ), так і ідентичних груп чоловіків без ПП ( $P < 0,05$ ).

Дослідження рівня гонадотропних та статевих гормонів виявили деякі закономірності в їх змінах при ідіопатичному безплідді залежно від наявності та відсутності ПП в анамнезі (табл. 2).

У осіб без ПП помічено чітку залежність рівня ФСГ від ступеня порушення сперматогенної функції, при цьому у разі олігозооспермії III ступеня та азооспермії він був значно вищий, ніж у чоловіків контрольної

групи та з помірною олігозооспермією ( $P < 0,05$ ). Індивідуальний аналіз величин ФСГ теж підтвердив цю закономірність. Так, у 100 % чоловіків без ПП з азооспермією та у 57,1 % з вираженою олігозооспермією рівень його був вищим за норму. В той же час середні значення ЛГ у всіх пацієнтів без ПП в анамнезі не відрізнялись від контрольних величин ( $P > 0,05$ ). Однак у 23 % пацієнтів зі значними порушеннями сперматогенної функції паралельно до підвищення рівня ФСГ збільшувався рівень ЛГ.

Таблиця 1. Характеристика спермограм за різних ступенів порушення сперматогенезу ( $M \pm m$ )

| Група                               | Кількість обстежених | Показники спермограми  |                                  |                 |                         |                      |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------|-------------------------|----------------------|
|                                     |                      | Кількість еякуляту, мл | Кількість сперматозоонів, млн/мл | Рухомі форми, % | Активно-рухомі форми, % | Патологічні форми, % |
| Контрольна                          | 12                   | 4,4±0,3                | 78,2±8,7                         | 70,0±1,8        | 49,5±2,8                | 23,4±1,1             |
| 3 олігозооспермією I ступеня        | 5                    | 3,7±0,3                | 39,6±2,8                         | 35,6±4,1        | 13,6±4,8                | 32,9±4,1             |
| 3 олігозооспермією II ступеня       | 8                    | 3,7±0,3                | 16,6±2,4                         | 33,5±6,6        | 13,8±2,8                | 35,0±1,6             |
| 3 олігозооспермією III ступеня      | 7                    | 3,6±0,4                | 4,1±0,7                          | 31,8±7,1        | 1,4±0,2                 | 49,5±5,0             |
| 3 азооспермією                      | 6                    | 4,8±0,9                | Поодинокі клітини сперматогенезу | 0               | 0                       | 0                    |
| 3 олігозооспермією II ступеня з ПП  | 7                    | 2,6±0,3 <sup>ab</sup>  | 19,1±2,5                         | 36,4±4,5        | 10,0±2,8                | 43,5±7,6             |
| 3 олігозооспермією III ступеня з ПП | 7                    | 2,7±0,2 <sup>ab</sup>  | 5,6±1,4                          | 18,6±4,9        | 0                       | 50,4±9,0             |
| 3 азооспермією з ПП                 | 7                    | 2,5±0,4 <sup>ab</sup>  | Поодинокі клітини сперматогенезу | 0               | 0                       | 0                    |

Примітки. a –  $P < 0,05$  порівняно з контролем, b –  $P < 0,05$  порівняно з показниками аналогічних груп без ПП.

Така тенденція щодо рівня гонадотропних гормонів супроводжується помітним збільшенням співвідношення ФСГ/ЛГ у разі значного порушення сперматогенезу порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ) при ідіопатичному безплідді у чоловіків без ПП. У той же час у тих, хто мав в анамнезі ПП, середні показники як ФСГ, так і ЛГ, а також їх співвідношення, незалежно від ступеня порушення сперматогенезу, не відрізнялись від контрольних величин ( $P > 0,05$ ).

Слід зазначити, що ідіопатичне безпліддя без ПП, окрім помірної олігозооспермії, супроводжується вірогідним збільшенням рівня пролактину ( $P < 0,05$ ), чого не спостерігалось у разі ПП.

Визначення рівнів статевих гормонів засвідчило, що тільки у субфертильних осіб без ПП середній рівень тестостерону не відрізнявся від контрольних показників. У всіх інших групах чоловіків з ідіопатичним безпліддям вони були значно меншими ( $P < 0,05$ ).

Доречно зауважити, що у осіб без ПП тільки в разі олігозооспермії III ступеня та азооспермії в 15,4 % індивідуальні значення рівня тестостерону були меншими від норми, тоді як при ідіопатичному безплідді з ПП таке

Таблиця 2. Рівні гонадотропних та статевих гормонів у чоловіків з безпліддям ( $M \pm m$ )

| Група                              | Кількість обстежених | ФСГ, мод./мл           | ЛГ, мод./мл | ФСГ/ЛГ                | Пролактин, нг/мл       | Тестостерон, нмоль/л | Естрадіол, нмоль/л    | Тестостерон / естрадіол |
|------------------------------------|----------------------|------------------------|-------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Контрольна                         | 12                   | 4,2±0,6                | 4,8±0,7     | 0,87±0,07             | 5,9±0,7                | 18,9±2,0             | 0,19±0,015            | 115,9±9,7               |
| 3 олігозооспермію I ступеня        | 5                    | 4,1±0,9                | 3,9±1,0     | 1,06±0,1              | 8,8±3,3                | 14,8±4,5             | 0,2±0,3               | 74,7±13,9 <sup>a</sup>  |
| 3 олігозооспермію II ступеня       | 8                    | 5,8±1,2                | 5,3±0,9     | 1,14±0,2              | 10,1±0,7 <sup>ab</sup> | 12,9±1,4             | 0,23±0,02             | 63,5±7,9 <sup>a</sup>   |
| 3 олігозооспермію III ступеня      | 7                    | 15,1±2,5 <sup>ab</sup> | 8,2±3,1     | 3,2±0,9 <sup>ab</sup> | 13,3±2,4 <sup>ab</sup> | 11,0±2,0             | 0,25±0,03             | 50,1±10,1 <sup>a</sup>  |
| 3 азооспермію                      | 6                    | 21,3±4,0 <sup>ab</sup> | 6,8±1,7     | 3,8±0,9 <sup>ab</sup> | 14,0±1,1 <sup>ab</sup> | 12,1±2,6             | 0,25±0,03             | 49,3±11,3 <sup>a</sup>  |
| 3 олігозооспермію II ступеня з ПП  | 7                    | 4,9±1,0                | 5,5±1,3     | 0,99±0,12             | 6,2±1,5                | 9,6±1,3              | 0,26±0,04             | 44,6±12,5 <sup>a</sup>  |
| 3 олігозооспермію III ступеня з ПП | 7                    | 3,5±0,6                | 3,9±0,4     | 0,89±0,11             | 7,0±1,9                | 7,5±1,6              | 0,2±0,03              | 42,1±11,3 <sup>a</sup>  |
| 3 азооспермію з ПП                 | 7                    | 3,6±0,9                | 3,5±0,8     | 1,47±0,6              | 6,8±0,3                | 8,6±1,1              | 0,3±0,05 <sup>a</sup> | 32,9±3,9 <sup>a</sup>   |

Примітка. *a* -  $P < 0,05$  порівняно з контролем, *b* -  $P < 0,05$  порівняно з аналогічними показниками груп без ПП.

зниження рівня його спостерігалось в 47,6 % випадків, незалежно від ступеня порушення сперматогенезу.

Середні значення естрадіолу були вірогідно вищими порівняно з контрольними показниками тільки у разі азооспермії з ПП ( $P < 0,05$ ). Однак індивідуальний аналіз рівня естрадіолу засвідчив, що у разі кількості сперматозоонів менше ніж 30 млн в 1 мл сім'яної рідини в групах з ПП так і без неї рівні гормону були підвищеними відповідно в 38,1 та 19 % випадків.

Хоча при ідіопатичній олігозооспермії I ступеня без ПП рівні статевих гормонів були в межах норми, середнє значення співвідношення тестостерон/естрадіол вірогідно зменшувалось порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ). Така тенденція спостерігалась і у разі виражених більшою мірою порушеннях сперматогенезу незалежно від наявності або відсутності ПП в анамнезі ( $P < 0,05$ ).

## Висновки

1. У чоловіків з ідіопатичним безпліддям встановлено відносну або абсолютну гіпоандрогенізацію організму. Відносна гіпоандрогенізація властива формам безпліддя без ПП, в той час коли абсолютна значно частіше спостерігається у разі наявності ПП в анамнезі.

2. Відносна гіпоандрогенізація при азооспермії та вираженій олігоспермії без ПП супроводжується підвищенням рівня ФСГ і в деяких випадках - ЛГ, що можна пояснити відповіддю гонадотропної функції гіпофіза на первинне ураження яєчок.

3. При ідіопатичному безплідді без ПП у разі суттєвих порушень сперматогенної функції можливим є збільшення до субнормальних значень рівня пролактину без клінічних ознак гіперпролактинемії.

4. У осіб з ПП за значних порушень сперматогенезу, незважаючи на абсолютну або відносну гіпоандрогенізацію, відсутня тенденція до змін рівня гонадотропінів. Можливо, це зумовлено диспрограмним функціонуванням у них гіпоталамо-гіпофізарного комплексу.

## Література

1. Сексологія и андрологія /Под ред. А.Ф.Возианова, И.И.Горпинченко. К.:Абрис,1997. 880 с.
2. Comhaire F.H., Rowe P.J., Farley T.M. How should we evaluate infertility in men and women//Acta Clin. Belg. 1988, **43**, № 1,78-85.
3. Abbaticchio G. Recenti parametri diagnostici e prognostici nel asma seminal // G.Ital.Ostet. Ginecol. 1992, **4**, № 8, 481-483.
4. Урологія для лікарів общей практики / Под ред. Л.Липшульца, И.Клайнмайна. СПб.:Питер Паблишинг, 1997. 256 с.
5. Бесплодие в супружестве /Под ред. И.Ф.Юнды. К.:Здоров'я,1990. 463 с.
6. Purvis K. Male infertility, current concept // Ann.Med.-1992, **24**, № 4, 259-272.
7. Nieschang E. Care for the infertile male // Clin. Endocrinol. 1993, **38**, № 2, 123-133.
8. Breznik R., Borko E. Znacaj određivanja serumskih gonadotropina u dijagnostici muske infertilnosti// Jugosl. ginekol. perinatol. 1987, **27**, № 5-6, 119-122.
9. Wang C., Dalh K.D., Leung A. et al. Serum bioactive follicle-stimulating hormone in men with idiopathic azoospermia and oligospermia //J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, **65**, N 54,629-633.
10. Jensen T.K., Andersoon A.M., Hijlung N.H. et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men // J.Clin. Endocrinol. Metab. 1997, **82**, N 12, 4059-4063.

11. Giagulli V.A., Vermeulen A. Leidig cell function in infertile with idiopathic oligospermic infertility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, **66**, N 1, 62-67.
12. Abbaticchio G., Nacucchi O., Guagulli V.A. et al. Exploration of testis in infertile men. Relationship among serum levels of FSG, LG, 17a-OH-progesterone and testosterone // *Andrologia.* 1990, **22**, N 3, 231-237.
13. Perks N.F., Murdoch A.P., White M.C. et al. Patterns of luteinizing hormone (LH) secretion in normal and oligospermic men // *Britt. J. Obstet. Gynaecol.* 1987, **94**, N 9, 917-920.
14. Pauksom R. J., Bernstein G.S., Marrs R.P. et al. Idiopathic oligospermia and peripheral androgen metabolism // *Fertil. Steril.* 1986, **46**, N 3-4, 480-483.
15. Micic S., Dilic R., Ilic V., Genbacev O. Hormone profile in hyperprolactemic in infertile men // *Arch. Androl.* 1985, **15**, N 2-3, 123-128.
16. Merino G., Carranza-Lira S., Martinez-Chequer J.C. et al. Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia or azoospermia // *Arch. Androl.* 1997, **38**, N 3, 201 - 206.
17. Paradimas J., Mantalenakis S. Hormone profile in infertile men // *Arch. Androl.* 1983, **11**, N 1, 73-80.
18. Jensen T. K., Toppari J., Rtidng N., Skakkeback N. E. Do enviromental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? // *Clin. Chem.* 1995, **41**, N 126, Pt. 2, 1896-1901.
19. Zheng Y., Bonde J. P., Ernst E. et al. Is semen quality related to the year of birth among Danish infertility clients? // *Int. J. Epidemiol.* 1997, **26**, N 6, 1289-1297.
20. Francois I., Zegher F., Spiessens C. et al. Low birth weight and subsequent male subfertility // *Pediatr. Res.* 1997, **42**, N 6, 899-901.
21. Резніков О. Г., Носенко Н. Д., Тарасенко Л. В. та ін. Патолофізіологічні механізми порушень регуляції репродукції та адаптації внаслідок пренатального стресу // *Ендокринологія.* 1996, **1**, N 1, 14-24.

**Функциональное состояние системы гипофиз-половые железы при некоторых формах идиопатического бесплодия у мужчин**

А. Н. Демченко, В. А. Бондаренко, Е. М. Коренева

*Український ННІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 310002 Харків, Україна*

Проведено дослідження показателів спермограмм, а також рівня гонадотропних і статевих гормонів в сироватці крові у 47 чоловіків в віці 23-37 років з ідиопатичним бесплодієм при наявності або відсутності пренатальної отягощеності в анамнезі (патології вагітності і родової діяльності у матерей обстежених).

Установлено, що при відсутності пренатальної отягощеності існує тенденція до підвищення рівня ФСГ при виражених порушеннях сперматогенезу. Для ідиопатичного бесплодія з наявністю пренатальної отягощеності в анамнезі така залежність рівня ФСГ не характерна. У обстеженій групі чоловіків з ідиопатичною інфертильністю відзначається відносна або абсолютна гіпоандрогенізація організму. При цьому абсолютна гіпоандрогенізація більше властива формам з наявністю пренатальної отягощеності в анамнезі.

**Functional state of the pituitary-gonadal system with some forms of idiopathic infertility in men**

A.N.Demchenko, V.A.Bondarenko, E.M.Koreneva

*Ukrainian Scientific Research Institute of Endocrine Diseases Pharmacotherapy, 310002 Kharkiv, Ukraine*

A study of sperm parameters and serum gonadotropic and sexual hormones in 47 men aged 23-37 years with idiopathic infertility and with the history of prenatal burdening (pathology of pregnancy and labour activity in mothers of the investigated persons) or without it was carried out. A tendency to an increase of FSH level in pronounced disorders of spermatogenesis in the absence of prenatal burdening was observed. A group of men with idiopathic infertility under study was characterized by relative or absolute hypoandrogenization. Thus absolute hypoandrogenization is more characteristic for the forms with the history of prenatal burdening.

## ВПЛИВ РІЗНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ $K^+$ НА СИНТЕЗ БІЛКА ТА РНК У КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ МОРСЬКИХ СВИНОК. ЕФЕКТ НИЗЬКИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ

В.М.Пушкарьов

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 254114 Київ, Україна

Вивчали вплив різних концентрацій іонів калію на швидкість включення мічених попередників біосинтезу білків у клітинах кори надниркових залоз морських свинок. Встановлено, що зниження концентрації  $K^+$  з 3,5 мМ до 0 - 1 мМ, так само як її підвищення до 5 - 11 мМ призводить до значної інтенсифікації включення [ $^3H$ ]-лейцину в білки та [ $^3H$ ]-уридину в РНК. Аналіз мічених поліпептидів методом електрофорезу в пластинах поліакриламідного гелю з наступною авторадіографією свідчить, що при низькому вмісті калію в середовищі, найбільше мітяться білки з молекулярними масами в межах 10-40 кДа. Обговорюється можливе фізіологічне значення інтенсифікації синтетичних процесів за низької концентрації калію в інкубаційному середовищі.

**Ключові слова:** іони калію, біосинтез білка, біосинтез РНК, біосинтез альдостерону, кора надниркових залоз.

Клітини кори надниркових залоз характеризуються особливою чутливістю до змін концентрації іонів калію у позаклітинному середовищі. Незначне підвищення концентрації  $K^+$  в інкубаційному середовищі, як відомо, стимулює стероїдогенез у клітинах кори надниркових залоз, а також спричиняє значну перебудову внутрішньоклітинного метаболізму. Посилюється біосинтез білка [1-3], РНК [4, 5], фосфорилуються та дефосфорилуються білки цитозолу, мітохондрій, ядер і рибонуклеопротеїдів [6-7]. Реакція ж адренкортикоцитів на зниження вмісту калію у середовищі до цього часу практично не досліджувалась. Виходячи з існуючих даних можна припускати, що зниження концентрації  $K^+$  у середовищі повинно пригнічувати секрецію альдостерону, але механізми такого гальмування невідомі. Попередні дослідження показали, що такі ж значні зміни метаболізму, як при підвищенні концентрації калію, відбуваються і при зниженні концентрації калію в середовищі до 0-1,5 мМ, хоча фізіологічне значення такої інтенсифікації метаболічних процесів поки що нез'ясоване. Можна припустити, що при низькому вмісті калію у середовищі буде змінюватись синтез ферментів, які беруть участь в утворенні альдостерону, або будуть синтезуватись білки-інгібітори стероїдогенезу.

В даній роботі досліджувався вплив знижених концентрацій калію на мічення білків та РНК у тканині кори надниркових залоз морських свинок.

### Матеріали і методи

Досліди проводили на диспергованих клітинах та зрізах кори надниркових залоз самців морських свинок. В кожному досліді використовували 4 тварини вагою 250 - 350 г. Тварин декапітували постійно між 10 та 11 год ранку під ефірним наркозом. З виділених надниркових залоз видаляли з максимальною повнотою медулярну зону і нарізали на зрізи 0,5-0,8 мм завтовшки. Для одержання диспергованих клітин кори демедульовану та подрібнену тканину інкубували з колагеназою (0,25 мг/мл; активність 0,27 од/мг), як це описано раніше [8]. Адренкортикоцити очищали в ступінчастому (0,15, 60%) градієнті перколу.

Зрізи або клітини інкубували при легкому перемішуванні в 1 мл Кребс-Рінгер фосфатного буферу (рН 7,6), що містив 2 мМ  $\text{Ca}^{2+}$ , 20 мМ НЕРЕС, 2 мг бичачого сироваткового альбуміну та різні концентрації калію, при 37 °С. При дослідженні швидкості включення радіоактивних попередників синтезу білка клітини (~10<sup>7</sup>/мл) інкубували протягом 20 хв з [<sup>3</sup>H]-лейцином (0,1 МБк/мл) або протягом 1 год з [<sup>3</sup>H]-уридином (0,04 МБк/мл). Зрізи гомогенізували, а клітини руйнували заморожуванням-розмерзанням, осаджували білки 7% трихлороцтовою кислотою (ТХО), осад перенесли на фільтри GF/C, послідовно промивали їх 7% ТХО та етанолом і прораховували у стандартному толуольному сцинтилятори в лічильнику радіоактивності Beckman LS-5000.

Для одержання радіоавтографа білків, мічених вуглецем, зрізи кори надниркових залоз (біля 10 мг) передінкубували протягом 20 хв з [<sup>14</sup>C]-амінокислотами (0,1 МБк/мл), при різних концентраціях  $\text{K}^+$ . Потім проби швидко охолоджували і зрізи гомогенізували в 1 мл холодного буферу, що містив 25 мМ триетаноламіну-НСІ (рН 7,6), 25 мМ КСІ, 3 мМ Mg-ацетату, 3 мМ 2-меркаптоетанолу, 250 мМ сахарози та 0,1 мМ інгібітора протеаз - фенілметилсульфоніл фториду (ФМСФ). Білки постмітохондріального супернатанту осаджували холодним етанолом (кінцева концентрація 80% за об'ємом) протягом 24 год при -20 °С. Осад збирали центрифугуванням при 5000 g, 2 °С, протягом 20 хв, просушували, розчиняли в буфері, що містив 62,5 мМ тріс-НСІ (рН 6,8), 5% 2-меркаптоетанолу, 2% додецилсульфату натрію (ДСН), 10% гліцерину, прогрівали при 90 °С, додавали барвник бромфенолового блакитний і проводили електрофорез в пластинках 12,5% поліакриламідного гелю (0,4 або 0,5 мм завтовшки) у присутності ДСН за Леммлі [9]. Гелі забарвлювали кумасі G-250, висушували і експонували на плівці hyperfilm MP ("Amersham", Англія). Проексповану плівку сканували за допомогою лазерного денситометра фірми "LKB" (Швеція).

#### *Реактиви.*

Всі солі, НСІ, NaOH кваліфікації о.с.ч. та ч.д.а. фірми "Merk"(ФРН), колагеназа - "Fluka" (Швейцарія), НЕРЕС, сахароза та реактиви для електрофорезу - "Bio-Rad" (США), БСА (V фракція, вміст жирних кислот менше 0,1%), гліцерин, 2-меркаптоетанол, бромфеноловий блакитний та кумасі G-250 - "Serva" (ФРН), перкол та маркерні поліпептиди для електрофорезу - "Pharmacia-LKB", Тріс, ФМСФ - "Sigma" (США). Решта реактивів - вітчизняного виробництва. Всі розчинники додатково очищали перегонкою.

#### *Ізотопи.*

[<sup>3</sup>H]-лейцин та [<sup>3</sup>H]-уридин - "Amersham", [<sup>14</sup>C]-гідролізат білка - виробництва Республіки Чехії.

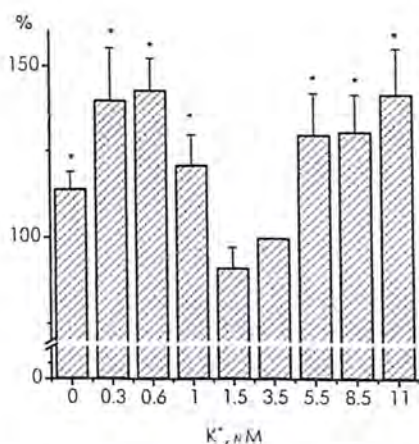
Статистичну обробку даних проводили згідно з непараметричним критерієм U Вілкоксона-Манна-Уїтні [10].

## **Результати та їх обговорення**

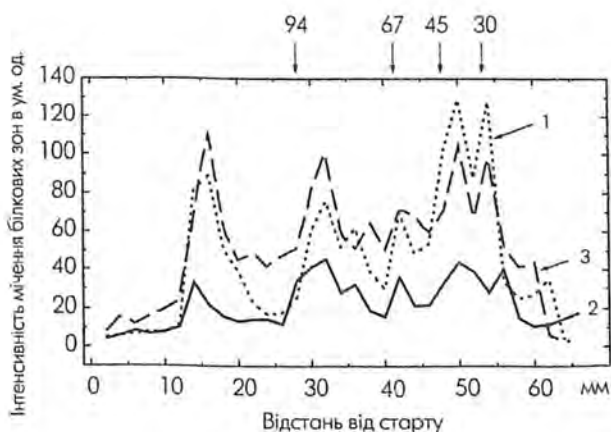
Відомо, що активація стероїдогенезу АКТГ, ангіотензином II та іонами калію потребує білкового синтезу de novo і гальмується у присутності інгібіторів трансляції [1-3, 11-14].

Зниження концентрації калію в інкубаційному середовищі з 3,5 до 0-1 мМ також призводить до вірогідного посилення включення [<sup>3</sup>H]-лейцину в білки (мал. 1). З малюнка видно, що мінімальний рівень мічення білків спостерігається при 1,5 - 3,5 мМ  $\text{K}^+$ . Зміни концентрації іона в бік зменшення або збільшення призводять до посилення трансляції (максимум при 0,6 мМ та 11 мМ  $\text{K}^+$ ). Ці дані підтверджуються і результатами електрофорезу поліпептидів у поліакриламідному гелі за присутності ДСН (мал. 2). Порівняння денситограм білків, які були виділені з тканини, що інкубувалась при 0,5, 3,5 та 8,5 мМ  $\text{K}^+$ , свідчить про інтенсивне мічення білка у середовищі як з низьким, так і з високим вмістом калію, тоді як мінімальне мічення спостерігається при 3,5 мМ  $\text{K}^+$ -значенні, наближеному до фізіологічної концентрації калію у плазмі крові. Цікаво, що якісних відмін між електрофореграмами поліпептидів, які були виділені з тканини, що інкубувалась при різних концентраціях  $\text{K}^+$ , практично не спостерігається. Можна відмітити, що деякі білки мітяться більш інтенсивно при 8,5 мМ (в першу чергу, білок з молекулярною масою біля 110 кДа), ніж у середовищі з

низьким вмістом калію. Підвищення та зниження концентрації калію від 3,5 мМ призводить до значної стимуляції включення [ $^{14}\text{C}$ ]-амінокислот у високомолекулярну фракцію білків цитозолу (понад 100 кДа) та, особливо, низькомолекулярних поліпептидів з масою 10 - 40 кДа, причому останні більше мітяться саме при низькій концентрації  $\text{K}^+$ . Менш виразним є посилення мічення поліпептидів з середньою молекулярною масою. Слід зауважити, що приведені концентрації іонів калію є розрахунковими і в дійсності можуть дещо відхилятися від реальних, оскільки  $\text{K}^+$  може бути присутній у вигляді домішок в солях та інших компонентах середовища, які використовуються в досліді.



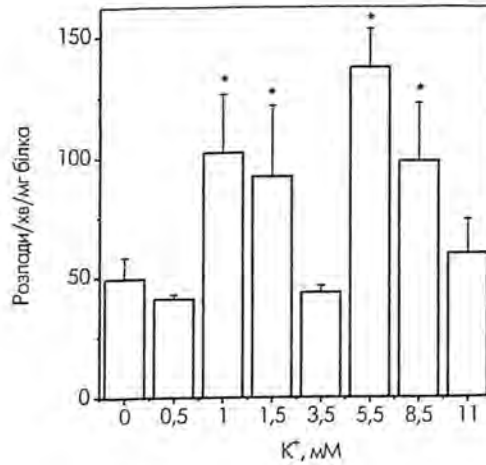
Мал. 1. Залежність швидкості включення [ $^3\text{H}$ ]-лейцину в білки клітин кори надниркових залоз морських свинок від концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі. За 100% прийнята швидкість мічення білків при фізіологічному рівні (3,5 мМ) калію. Зірочками позначене включення радіоактивної мітки в білки, що вірогідно перевищує рівень при 3,5 мМ  $\text{K}^+$  ( $n = 4$ ).



Мал. 2. Сканограма радіоавтографа мічених вуглецем поліпептидів, розділених методом електрофорезу. 1 - 0,5 мМ  $\text{K}^+$ , 2 - 3,5 мМ  $\text{K}^+$ , 3 - 8,5 мМ  $\text{K}^+$ . Зверху стрілками вказане положення поліпептидів-маркерів в кілодальтонах у порядку зниження молекулярної

маси: фосфорилази b, БСА, овальбуміна та карбоангідрази.

Подібна картина спостерігається і при визначенні швидкості включення міченого попередника в РНК (мал. 3), хоча реакція адренкортикальної тканини на підвищення концентрації калію в інкубаційному середовищі по своїй амплітуді дещо інтенсивніша, ніж за зниженої концентрації калію.



Мал. 3. Залежність швидкості включення [<sup>3</sup>H]-уридину в РНК клітин кори надниркових залоз морських свинок від концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі. Зірочками позначене включення мітки в РНК, що вірогідно перевищує рівень при 3,5 мМ К<sup>+</sup> (n = 4).

Отже, зміна концентрації калію в середовищі призводить до суттєвої перебудови ряду синтетичних процесів у клітині. Фізіологічне значення посилення мічення білків та РНК при низьких концентраціях калію невідоме. Найбільш імовірно в цьому випадку ініціюється синтез білків, які могли б пригнічувати утворення альдостерону. Привертає увагу той факт, що за низької концентрації калію в інкубаційному середовищі у клітинах кори надниркових залоз спостерігається високий рівень цГМФ, який знижується пропорційно підвищенню концентрації калію [6]. Як відомо, інгібіторний ефект атріальних натрійуретичних пептидів стосовно синтезу альдостерону пов'язаний з активацією гуанілатциклази і також супроводжується накопиченням цГМФ [15, 16], а за останніми даними, натрійуретичні пептиди впливають на транскрипцію мРНК білка-регулятора стероїдогенезу [17]. Можливо, накопичення цГМФ та інтенсифікація мічення білків є ланками одного процесу, спрямованого на гальмування стероїдогенезу в умовах гіпокаліємії. Не виключено також, що на додаток до цього в клітинах надниркових залоз підключаються механізми, які гальмують внутрішньоклітинний транспорт та екскрецію вже синтезованого гормону.

## Висновок

Зниження концентрації калію в середовищі призводить до суттєвих змін у швидкості мічення білків та РНК у корі надниркових залоз морських

свинок. Особливо посилюється включення  $^{14}\text{C}$ -амінокислот у низькомолекулярну фракцію поліпептидів з молекулярними масами 10 - 40 кДа.

## Література

1. Пушкарев В.М., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Влияние концентрации  $\text{K}^+$  на скорость синтеза быстротеплящихся белков в коре надпочечников // Биохимия. 1987, **52**, N 7, 1174-1179.
2. Clark B.J., Pezzi V., Stocco D.M., Rainey W.E. The steroidogenic acute regulatory protein is induced by angiotensin II and  $\text{K}^+$  in H295R adrenocortical cells // Mol. Cell. Endocrinol. 1995, **115**, 215-219.
3. Stocco D.M., Clark B.J. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells // Endocr. Rev. 1996, **17**, № 3, 221-244.
4. Пушкарев В.М., Тронько Н.Д. Стимуляция ионами калия биосинтеза РНК в диспергированных клетках коры надпочечных желез // Доклады АН СССР. 1990, **311**, N 2, 504-505.
5. Lauber M., Böni-Schnetzler M, Müller J. Potassium raises cytochrome P-450<sub>11 $\beta$</sub>  mRNA level in zona glomerulosa of rat adrenals // Mol. Cell. Endocrinol. 1990, **72**, 159-166.
6. Пушкарев В.М., Тронько Н.Д. Влияние хлорпромазина на  $\text{K}^+$ -зависимую регуляцию биосинтеза альдостерона в коре надпочечников морских свинок // Пробл. эндокринологии. 1992, **38**, N 5, 45-49.
7. Poushkariev V.M., Prudiev D.P., Tronko N.D., Mikosha A.S. Effect of  $\text{K}^+$  on the phosphorylation of ribonucleoproteins in the adrenocortical tissue // Endocr. Regulat. 1996, **30**, №4, 185-193.
8. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Богданова Т.И. и др. Получение и фракционирование в градиенте перколла клеток коры надпочечников морских свинок и характеристика их функционального состояния // Физиол. журн. 1989, **35**, N4, 52-61.
9. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. 1970, **227**, № 5259, 680-685.
10. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М., Медицина, 1969. 30 с.
11. Krueger R.J., Orme-Johnson N.R. Acute adrenocorticotrophic hormone stimulation of adrenal corticosteroidogenesis // J. Biol. Chem. 1983, **258**, N.16, 10159-10167.
12. Krueger R.J., Orme-Johnson N.R. Evidence for the involvement of a labile protein in stimulation of adrenal steroidogenesis under conditions not inhibitory to protein synthesis // Endocrinology. 1988, **122**, N.5, 1869-1875.
13. Челнакова И.С., Пушкарев В.М., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Участие белкового синтеза в  $\text{K}^+$ -зависимой активации биосинтеза гормонов в коре надпочечников морских свинок // Пробл. эндокринологии. 1990, **36**, N 6, 64-68.
14. Пушкарев В.М., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Зависимость регуляторного воздействия ионов  $\text{K}^+$  на образование альдостерона в коре надпочечников от белкового синтеза // Докл. АН СССР. 1991, **318**, N1, 241-244.
15. Tremblay J., Gerzer R., Pang S.C. et al. ANF stimulation of detergent-dispersed particulate guanylate cyclase from bovine adrenal cortex // FEBS Lett. 1985, **194**, N 2, 210-214.
16. Waldman S.A., Rapoport R.M., Murad F. Atrial natriuretic factor selectively activates particulate guanylate cyclase and elevates cyclic GMP in rat tissues // J. Biol. Chem. 1984, **259**, N 23, 14332-14334.
17. Cherrads N., Brandenburger Y., Rossier M.F. et al. Atrial natriuretic peptide inhibits calcium-induced steroidogenic acute regulatory protein gene transcription in adrenal glomerulosa cells // Molec. Endocrinol. 1998, **12**, №7, 962-972.

**Влияние различных концентраций  $K^+$  на синтез белка и РНК в коре надпочечных желез морских свинок. Эффект низких концентраций**

В.М.Пушкарев

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 254114  
Киев, Украина*

Изучали влияние различных концентраций ионов калия на скорость включения меченых предшественников биосинтеза белка в клетках коры надпочечников морских свинок. Установлено, что снижение концентрации  $K^+$  с 3,5 мМ до 0 - 1 мМ, как и повышение их до 5 - 11 мМ, приводит к значительной интенсификации включения [ $^3H$ ]-лейцина в белки и [ $^3H$ ]-уридина в РНК. Анализ меченых полипептидов методом электрофореза в пластинах полиакриламидного геля с последующей автордиографией свидетельствует, что при низком содержании калия в среде, в наибольшей степени метятся белки с молекулярными массами в пределах 10-40 кДа.

**Effect of various  $K^+$  concentrations on protein and RNA synthesis in the adrenal cortex of guinea pigs. Effect of low concentrations**

V.M. Pushkarev

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine*

The effect of different potassium concentrations on the rate of labeled RNA and protein precursors incorporation in adrenocorticocytes of guinea pigs was studied. It was determined that a decrease of  $K^+$  concentration from 3,5 mM to 0 - 1 mM as well as its increase to 5 - 11 mM caused the significant intensification of [ $^3H$ ]-leucine incorporation into proteins and [ $^3H$ ]-uridine into RNA. Analysis of labeled polypeptides using electrophoresis in gel slab followed by autoradiography indicates that at low potassium content in the media proteins with molecular weights in range of 10 - 40 kDa were labeled most of all.

## ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ГІПЕРКАТЕХОЛАМІНЕМІЙ ЕНДОКРИННОГО ГЕНЕЗУ ЦИТОХІМІЧНИМ СПОСОБОМ

Г.І. Мардар, Т.П. Безверха\*, Л.А. Кузьмінська\*, П.М. Ляшук\*\*,  
І.К. Владковський\*\*, О.С. Полянська\*\*

Чернівецький державний університет ім. Ю. Федьковича, 274012 Чернівці; \*Інститут  
ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 254114 Київ;  
\*\*Буковинська державна медична академія, 274000 Чернівці, Україна

На підставі біохімічного та цитохімічного вивчення вмісту катехоламінів у цілісній крові і в еритроцитах хворих з адреналовими кризами у зв'язку з гіпертонічною та ішемічною хворобою без ускладнень та з ускладненнями за типом стенокардії, порушень ритму серця і розвитку передінфарктного стану, а також інфаркту міокарда, було встановлено, що при цитохімічному дослідженні еритроцитів на катехоламіни найбільш демонстративним, простим і доступним для використання в якості тесту для диференціальної діагностики пухлин хромафінної тканини є показник, який можна отримати шляхом вирахування відсотка еритроцитів, переповнених включеннями катехоламінів. При наявності у хворого 60 і більше відсотків таких еритроцитів слід підозрювати пухлину хромафінної тканини і направляти хворого для подальшого обстеження в високоспеціалізовані діагностичні центри.

**Ключові слова:** катехоламіни, еритроцити, цитохімічний метод, пухлини хромафінної тканини, артеріальна гіпертензія.

Адреналові кризи розвиваються на тлі гіперкатехоламінемій і призводять до розвитку інфарктів міокарда, інсультів та психозів, у зв'язку з чим хворі часто помирають і лише при патологоанатомічній експертизі у 4% випадків при гіпертонічній хворобі (ГХ) діагностують пухлини хромафінної тканини (ПХТ) [1]. Питома вага артеріальних гіпертензій ендокринної етіології невелика і становить 1-4% (ВООЗ, 1986), але клінічне значення їх набагато більше, тому що, по-перше, необхідні інші підходи до їх лікування, а по-друге, при своєчасній діагностиці деякі із цих хворих можуть бути повністю вилікувані [2-4].

Діагностика ПХТ досить складна і ґрунтується на проведенні провокуючих проб, функціональних навантажувальних тестів, котрі б стимулювали зростання кількості катехоламінів у крові, що супроводжується підвищенням артеріального тиску і ознаками інтоксикації організму. Визначення катехоламінів (КА) у плазмі дає високий відсоток помилок. Найбільш розповсюдженим методом діагностики пухлин хромафінної тканини є визначення вмісту КА та їх метаболітів у сечі [2]. Ці методи трудомісткі, потребують наявності дорогої апаратури і дефіцитних реактивів, якими забезпечені лише спеціалізовані лабораторії. Отже, вони малопридатні для широких загальноклінічних досліджень і виявлення хворих, підозрілих на наявність ПХТ.

Цитохімічний спосіб визначення КА в еритроцитах [5] знайшов своє місце у практиці наукових досліджень. Простота і доступність методу дозволяє рекомендувати його і для широкого використання у практичній медицині. Виходячи із вищевказаного, метою нашої роботи стало вивчення можливості використання цитохімічного способу для диференціальної діагностики ПХТ. Для досягнення цієї мети було випробувано цитохімічний спосіб визначення КА в еритроцитах при гіперкатехоламінеміях різної етіології.

## Матеріали і методи

Клініко-лабораторне обстеження хворих проводили на базі 3-ї міської лікарні і обласного ендокринологічного диспансеру м. Чернівці та хірургічного відділення і гормональної лабораторії Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України у м. Києві. Обстежено 30 здорових людей і 195 хворих, із яких 46 були хворі на ГХ, 86 - на ішемічну хворобу серця (ІХС), 33 - на інфаркт міокарда (ІМ) і у 30 встановлено ПХТ. У кожного хворого протягом перших днів після госпіталізації натще проводили забір крові із пальця і вивчали рівень КА в еритроцитах цитохімічним методом [5] з наступним морфометричним аналізом вмісту КА на один пересічний еритроцит. Окрім того, усі еритроцити в залежності від наявності та кількості включень КА поділяли на три групи: 1- еритроцити, у котрих були відсутні включення катехоламінів, - "пусті"; 2 - еритроцити з помірним вмістом катехоламінів; 3 - клітини, переповнені включенням гормонів, - "темні".

Біохімічні дослідження вмісту КА у плазмі крові проводили за методом А.Ю. Паю [6], у сечі - за методом Е.Ш. Матліної і співавторів [7], а в еритроцитах - за Л.К. Баховою і П.А. Каліман [8].

Цифровий матеріал обробляли методами варіаційної статистики з використанням програм, розроблених для МК-54 і МК-61 [9].

## Результати та їх обговорення

У першу чергу було проведено порівняльне визначення флуорометричним методом вмісту катехоламінів - адреналіну (А) і норадреналіну (НА) у плазмі крові хворих на ПХТ в міжнападному періоді та в період адреналового нападу. Результати цих досліджень (табл.1) засвідчили, що у період між нападами гіперкатехоламінемії у хворих на ПХТ кількість А і НА у плазмі крові навіть нижча, ніж у здорових людей. Ми припускаємо, що за умови частого перенасичення організму КА це є наслідком включення захисного механізму - підвищення активності ферментів, котрі інактивують катехоламіни. Під час адреналового кризу рівень А і НА різко зростає порівняно з міжнападним періодом і рівнем гормонів у здорових людей. Ці дані вказали на необхідність подальшого дослідження вмісту КА у крові саме на початку та на висоті адреналового кризу, коли у кров поступає велика кількість гормонів.

Таблиця 1. Вміст катехоламінів у плазмі хворих з ПХТ ( $M \pm m$ )

| Група обстежених                  | n  | А (нмоль/л)    | НА (нмоль/л)    |
|-----------------------------------|----|----------------|-----------------|
| Здорові                           | 7  | 21,55 ± 4,95   | 32,23 ± 5,42    |
| Хворі з ПХТ у період між нападами | 17 | 5,55 ± 0,05*   | 5,06 ± 0,59*    |
| Хворі з ПХТ під час нападу        | 14 | 51,02 ± 7,93** | 75,19 ± 17,37** |

Примітка. \* - вірогідне значення Р порівняно із здоровими, \*\* - порівняно із хворими на ПХТ у період між нападами.

У зв'язку з тим, що гіперкатехоламінемії спостерігаються у хворих на ГХ, котра досяє часто ускладнюється ІХС з різними варіантами перебігу, то всіх обстежених хворих розподілили на 4 групи: 1 - ГХ без ІХС; 2 - ГХ, ускладнена ІХС; 3 - ГХ, ускладнена ІМ; 4 - ПХТ.

Вивчення біохімічним методом рівня катехоламінів в еритроцитах хворих з різними формами перебігу ІХС (табл. 2) показало, що ІХС супроводжується значним підвищенням КА в еритроцитах порівняно із здоровими людьми. Але при несприятливому перебігу ІХС, ускладненому стенокардією, порушенням ритму серцевої діяльності та передінфарктним станом, а також у гострому періоді ІМ рівень гормонів в еритроцитах крові

зростає ще більше, навіть порівняно з ІХС із сприятливим перебігом. Ці спостереження довели, що пошук ПХТ слід проводити активно і серед хворих на ІХС, особливо з ускладненим її перебігом. Цікавими виявилися результати цитохімічного дослідження рівня катехоламінів в еритроцитах усіх груп обстежених хворих (табл.3).

Таблиця 2. Вміст катехоламінів в еритроцитах крові у хворих на ІХС ( $M \pm m$ )

| Група обстежених           | n  | A (нмоль/л) | НА (нмоль/л) | Дофамін (нмоль/л) |
|----------------------------|----|-------------|--------------|-------------------|
| Здорові                    | 7  | 1,5 ± 0,2   | 0,7 ± 0,1    | 2,9 ± 0,5         |
| ІХС, сприятливий перебіг   | 17 | 4,3 ± 0,3*  | 4,0 ± 0,2*   | 10,1 ± 0,5*       |
| ІХС, несприятливий перебіг | 14 | 6,7 ± 0,7*  | 11,3 ± 3,1*  | 22,6 ± 2,9*       |

Примітка. \* - вірогідне значення Р порівняно із здоровими.

Таблиця 3. Морфометричні дані про вміст катехоламінів на один пересічний еритроцит ( $M \pm m$ ) в умовних одиницях

| Група обстежених           | n  | Кількість КА на 1 еритроцит |
|----------------------------|----|-----------------------------|
| Здорові                    | 30 | 3,09 ± 0,35                 |
| ГХ I стадії                | 16 | 3,83 ± 1,9                  |
| ГХ II стадії               | 22 | 4,30 ± 0,8*                 |
| ГХ з адреналовими кризами  | 8  | 6,72 ± 2,4*                 |
| ІХС, сприятливий перебіг   | 45 | 4,88 ± 2,1*                 |
| ІХС, несприятливий перебіг | 30 | 11,10 ± 1,8*                |
| ІХС, передінфарктний стан  | 11 | 12,18 ± 2,4*                |
| Інфаркт міокарда           | 33 | 15,08 ± 0,8*                |
| ПХТ                        | 30 | 17,35 ± 1,7*                |

Примітка. \* - вірогідне значення Р порівняно із здоровими.

Загострення хвороби за типом нападу у хворих на ГХ I і II стадії і, особливо, у хворих на адренергічну форму, супроводжується зростанням кількості КА в еритроцитах. При ІХС з несприятливим перебігом, передінфарктним станом, та при тяжкому перебігу ІМ рівень КА на один пересічний еритроцит досягає високих цифр, що затруднює їх використання у якості диференціального тесту. Тому ми вирішили підрахувати лише відсоток клітин, переповнених включеннями, і "темних". Такий аналіз більш простий і доступний для дослідження.

Результати цього аналізу засвідчили, що "пусті" клітини, тобто без включень КА, зустрічаються при всіх формах патології, але найвищим цей показник є при ГХ II стадії (табл. 4). Можна припустити, що втрата здатності еритроцитів до зв'язування і депонування КА спричинена порушенням структури мембран клітин та їх адренорецепторів, а також порушенням енергетичного обміну у клітинах [10]. Відомо, що саме при ГХ спостерігаються подібні явища, але і при багатьох інших патологіях, зокрема при ІМ, порушується гомеостаз окисно-відновних реакцій, а саме при окисленні ліпідів у мембранах еритроцитів відбувається накопичення недоокислених продуктів, гідропероксидів, котрі пошкоджують мембрани

клітин [11, 12]. А внаслідок компенсації у кров із червоного кісткового мозку поступають більш стійкі до пошкодження і жорсткі клітини, здатні зв'язувати більше "норми" КА, що особливо підсилюється ендегенним стресом і чітко проявляється при інфаркті міокарда [11]. Однак, найбільш демонстративним показником, котрий вимальовується при їх порівнянні у хворих з адреналовими кризами при ГХ і ПХТ, виявився відсоток переповнених включеннями КА еритроцитів, позначених як "темні". У зв'язку з тим, що у хворих на ПХТ він коливається у межах 65,3% - 73,7%, а у хворих на ІМ він максимально дорівнює 55,9%, то ми запропонували враховувати його, починаючи з 60%, тобто іти шляхом гіпердіагностики. Ця похибка може становити близько 17 відсотків.

Таблиця 4. Розподіл еритроцитів по групах в залежності від вмісту катехоламінів ( $M \pm m$ ), %

| Група обстежених           | "Пусті" еритроцити | Помірно заповнені | "Темні" еритроцити |
|----------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Здорові                    | 0,9 ± 1,6          | 87,8 ± 0,7        | 11,3 ± 0,6         |
| ГХ, II стадія              | 24,0 ± 4,2         | 73,0 ± 2,7        | 3,0 ± 2,2          |
| ГХ з адреналовими кризами  | 11,0 ± 3,0         | 69,0 ± 3,2        | 20,0 ± 2,1*        |
| ІХС, сприятливий перебіг   | 8,4 ± 0,8          | 79,5 ± 1,9        | 12,1 ± 0,8         |
| ІХС, несприятливий перебіг | 6,9 ± 1,4          | 53,5 ± 2,4        | 39,6 ± 2,4*        |
| ІХС, передінфарктний стан  | 8,3 ± 2,3          | 49,4 ± 2,3        | 42,3 ± 1,4*        |
| Інфаркт міокарда           | 13,2 ± 3,5         | 33,4 ± 1,7        | 53,4 ± 2,5*        |
| ПХТ                        | 6,0 ± 3,0          | 26,2 ± 3,4        | 67,8 ± 2,6**       |

Примітка. \* - вірогідні значення Р порівняно зі здоровими людьми, \*\* - порівняно із хворими на інфаркт міокарда.

Таким чином, розроблений спосіб тест-діагностики пухлин хромафінної тканини [13], суть якого полягає у визначенні у хворого на початку або на висоті адреналового кризу цитохімічним способом вмісту КА в еритроцитах, знайшов практичне обґрунтування своєї вагомості при обстеженні різних груп хворих з гіперкатехоламінеміями. При наявності 60 і більше відсотків клітин, переповнених включеннями КА, у пацієнтів підозрюється ПХТ. Особливо важливо використовувати цей спосіб повторно, після проведеного симптоматичного лікування та фізичного (біля 20 нахилів) навантаження. Проведене нами обстеження хворих на ГХ і початкові порушення мозкового кровообігу [14] дало можливість діагностувати у 3,7% хворих ПХТ і направити хворих на подальше обстеження та лікування в Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України (м. Київ).

## Література

1. Sutton M.G.S.J., Sheps S.G., Lie J.T. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series // Mayo Clin. Proc. 1981, 56, N 5-6, 354-360.
2. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Чебан А.К. Феохромоцитома // В кн.: Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях / Под ред. И.В. Комиссаренко. К.: Здоров'я, 1984, 128-145.

3. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии.: Медицина, 1982, с.4.
4. Олійник В.А., Терехова Г.М., Епштейн О.В., Зубкова С.Т. Діагностика деяких форм ендокринних артеріальних гіпертензій // Ендокринологія. 1996, 1, N 1, 78-87.
5. Мардарь А.И., Кладиенко Д.П. Цитохимический способ определения катехоламинов в эритроцитах // Лабор. дело. 1986, N 10, 586-588.
6. Паю А.Ю. Определение концентрации свободных и связанных с белками адреналина и норадреналина в плазме крови // Лабор. дело. 1979, N 5, 297-301.
7. Матлина Э.Ш., Киселева З.М., Софиева И.Э. Метод определения адреналина, норадреналина, ДОФА и дофамина в одной порции мочи // В кн.: Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. Тр. I МОЛМИ по новой аппаратуре и методикам. М., 1965, 25-30.
8. А.с. 1422158 СССР, МКИ G01N33/48. Способ оценки состояния симпатoadреналовой системы человека /Л.К. Бахова, П.А. Калиман. - N4044945/28-14; Заявлено 27.03.86; Опубл. 07.09.88.
9. Статистическая обработка результатов научных исследований с помощью микрокалькулятора "Электроника" - БЗ-34, МК-52, МК-54 / Составители: С.Л. Крупицов, Е.Н. Панасюк, Е.Р. Косый, Т.А. Шумский // Московский мединститут им. И.М. Сеченова и Львовский мединститут, 1987, 42 с.
10. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной артериальной гипертензии // Физиол. журн. СССР. 1988, N 11, 1546-1553.
11. Голиков А.М., Бобков А.И. Гормоны надпочечников и инфаркт миокарда // Терап. арх. 1974, 46, N 10, 41-49.
12. Мурашко В.В., Алексеева Н.В., Струтинский А.В. и др. Взаимосвязь особенностей психоэмоционального статуса и липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца с аритмиями // Терап. арх. 1986, 58, N 11, 94-97.
13. А.с. 1441515 СССР, МКИ A61B10/00. Способ диагностики опухоли хромаффинной ткани / А.И. Мардарь, Т.П. Безверхая, И.К. Владковский и Л.А. Ковальчук. - N 4145060/28-14; Заявлено 10.11.86; ДСП.
14. Мардарь А.И., Чернецкий В.К., Кричун И.Я. Дспо инсулина и катехоламинов в диагностике нарушения вегетативно-сосудистой регуляции у больных с ранними стадиями хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) // Сб. науч. тр. / Под ред. Н.Г. Дубовской. МЗ Украины РМК по ВМО. Днепропетровский мединститут. Днепропетровск, 1992, 55-56.

#### **Дифференциальная диагностика гиперкатехоламинемий эндокринного генеза цитохимическим способом**

А.И. Мардарь, Т.П. Безверхая \*, Л.А. Кузьминская \*, И.К. Владковский \*\*, О.С. Полянская \*\*, П.М. Ляшук \*\*

*Черновицкий государственный университет им. Ю. Федьковича, 274012 Черновцы;*

*\*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 254114 Киев; \*\*Буковинская государственная медицинская академия, 274000 Черновцы, Украина*

На основании биохимического и цитохимического изучения катехоламинов в цельной крови и в эритроцитах больных с адреналовыми кризами в связи с гипертонической и ишемической болезнью без осложнений и с осложнениями по типу стенокардии, нарушений ритма сердца и развития прединфарктного состояния, а также инфаркта было установлено, что при цитохимическом исследовании эритроцитов на катехоламины наиболее демонстративным, простым и доступным для использования в качестве теста для дифференциальной диагностики опухолей хромаффинной ткани является показатель, полученный путем вычисления процента эритроцитов, переполненных включениями катехоламинов. При наличии у больного 60 и более процентов таких клеток следует подозревать опухоль хромаффинной ткани и направлять больного для дальнейшего обследования в высокоспециализированные диагностические центры.

**Differential diagnosis of hypercatecholaminemia of endocrine genesis using cytochemical method**  
G.I.Mardar, T.P.Bezverkha\*, L.A.Kuzminska\*, P.M.Lyashuk\*\*, I.K.Vladkovsky\*\*, O.S.Polyanska\*\*.

*Yu.Fedkovych Chernivtsi State University, 274012 Chernivtsi; \*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv; \*\*Bukovyna State Medical Academy, 274000 Chernivtsi, Ukraine*

Biochemical and cytochemical study of catecholamine contents in the whole blood and in erythrocytes from patients with adrenal crisis caused by hypertension and coronary heart disease without complications or with complications such as stenocardia, disorders of cardiac rhythm and preinfarction state as well as myocardial infarction showed that counting the percentage of erythrocytes overfilled with catecholamine inclusions is the most demonstrative, simple and available test for differential diagnosis of chromaffin tissue tumors when using cytochemical catecholamine study in erythrocytes. When such erythrocytes make 60 percent and more, chromaffin tissue tumor is suspected and the patients should be examined in specialized diagnostic centres.

## МЕТОДИКИ ЗБИРАННЯ ДОБОВОЇ СЕЧІ ТА ВІДСТРОЧЕНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ГЛЮКОЗИ В НІЙ

С.Г. Ярмольчук

Буковинська державна медична академія, 274000 Чернівці, Україна

З використанням фенолу як антисептика розроблено методику збирання сечі та збереження її протягом 200 діб без зміни концентрації глюкози в ній, що дозволяє проводити відстрочене кількісне визначення глюкози. Запропоновано колориметричну модифікацію методики А.Я. Альтгаузена, яка характеризується високим ступенем надійності та точності.

**Ключові слова:** сеча, антисептик, визначення глюкози.

Збирання добової сечі ускладнюється тим, що вона розкладається мікроорганізмами, стає каламутною і втрачає внаслідок бродіння частину глюкози. Нашою метою було: а) підібрати такий антисептик, який не вступає у хімічну реакцію з глюкозою, що міститься в сечі, і не впливає на визначення останньої за реакцією Моор-Геллера [1], яка лежить в основі методики А.Я. Альтгаузена; б) розробити методику збирання добової сечі з використанням цього антисептика та запропонувати спосіб кількісного визначення глюкози в ній.

### Матеріали та методи

Для стабілізації глюкози у сечі [2] використали фенол [3], що дозволило нам розробити методику збирання добової сечі та відстроченого визначення вмісту глюкози в ній.

#### Методика збирання добової сечі

##### *Реактиви та обладнання*

1. Фенол, насичений водою, готували шляхом додавання до 0,5 л дистильованої води 50 г карболової кислоти. Одержувану суміш інтенсивно збовтували 15 хв і центрифугували або відстоювали протягом 3 діб. При цьому суміш розділялась на два шари: верхній - це вода, насичена фенолом у концентрації 8,12%; нижній - це карболова кислота, насичена водою. Концентрація фенолу в ній становила 71,8% за температури 20°C [4].

2. Магнітна мішалка, центрифуга, піпетки, проградуйований посуд для збирання сечі.

Після 4 годин збирання добової сечі визначали її об'єм і за інтенсивного перемішування повільно додавали 0,7 мл фенолу, насиченого водою, на кожні 100 мл сечі. Кінцева концентрація карболової кислоти становила 0,5%. Через кожні 4 год до зібраної сечі доливали розчин карболової кислоти, насиченої водою, до тієї ж концентрації 0,5%, яка стабілізує сечу і зберігає вміст глюкози в ній незмінним за кімнатної температури протягом 200 діб (табл.1).

#### Методика відстроченого визначення рівня глюкози в сечі

Відстроченим є такий спосіб кількісного визначення глюкози в сечі, за якого зібрана сеча стабілізується антимікробним біохімічним чинником, певний час зберігається, після чого завершується її аналіз [2].

##### *Реактиви та обладнання*

1. Контрольна сеча. Сеча практично здорових людей, які не приймають ліків і не вживають спиртних напоїв (вона повинна бути лабораторно перевірена на відсутність вмісту глюкози). З неї готують контрольні проби, проти яких колориметрують дослідні зразки, а також її використовують для розведення досліджуваної сечі, якщо вміст глюкози в ній перевищує 4,5%.

2. 0,5 і 4,5% стандартні розчини глюкози. Готують їх з порошку глюкози, розчиняючи в контрольній сечі.

3. 10% розчин їдкого натрію.

4. Центрифуга, фотоелектроколориметр, піпетки, центрифужні пробірки.

Таблиця 1. Вміст глюкози у пробах сечі хворих на цукровий діабет, стабілізованих фенолом у концентрації 0,5%, в динаміці зберігання їх при кімнатній температурі, %

| Номер проби | До стабілізації | Дні спостережень |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------|-----------------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|
|             |                 | 1                | 10   | 30   | 50   | 80   | 100  | 150  | 200  |
| 1           | 4,10            | 4,01             | 3,91 | 3,98 | 4,14 | 4,13 | 3,95 | 4,23 | 4,32 |
| 2           | 4,60            | 4,65             | 4,89 | 4,40 | 4,54 | 4,32 | 4,93 | 4,49 | 4,63 |
| 3           | 3,50            | 3,56             | 3,67 | 3,46 | 3,63 | 3,52 | 3,63 | 3,63 | 3,38 |
| 4           | 4,95            | 5,16             | 4,94 | 5,07 | 4,99 | 4,99 | 4,89 | 4,67 | 4,96 |
| 5           | 3,86            | 3,72             | 3,78 | 3,88 | 3,98 | 3,96 | 3,93 | 3,87 | 3,95 |
| 6           | 4,32            | 4,54             | 4,46 | 4,28 | 4,38 | 4,25 | 4,46 | 4,29 | 4,26 |
| 7           | 3,75            | 3,72             | 3,78 | 3,68 | 3,87 | 3,86 | 3,77 | 3,70 | 3,82 |
| 8           | 4,39            | 4,31             | 4,13 | 4,38 | 4,59 | 4,50 | 4,46 | 4,38 | 4,50 |
| 9           | 3,75            | 3,69             | 3,93 | 3,82 | 3,89 | 3,69 | 3,85 | 3,81 | 3,77 |
| 10          | 5,02            | 4,68             | 4,94 | 4,89 | 5,03 | 5,03 | 4,88 | 4,98 | 5,00 |
| M           | 4,23            | 4,20             | 4,24 | 4,18 | 4,30 | 4,23 | 4,28 | 4,20 | 4,26 |
| ±m          | 0,16            | 0,17             | 0,16 | 0,16 | 0,15 | 0,16 | 0,16 | 0,14 | 0,17 |
| t           | -               | 0,10             | 0,06 | 0,19 | 0,34 | 0,01 | 0,20 | 0,11 | 0,13 |
| P           | -               | >0,5             | >0,5 | >0,5 | >0,5 | >0,5 | >0,5 | >0,5 | >0,5 |
| %*          | 100             | 99               | 100  | 99   | 102  | 100  | 101  | 99   | 101  |

+ Показники, вказані у цьому рядку, вираховані із величин «M». Даний показник, одержаний до стабілізації зразків сечі, прийнятий за 100%.

У центрифужну пробірку вливали 2 мл досліджуваної стабілізованої сечі, 0,5 мл розчину їдкого натрію, збовтували, поміщали на киплячу водяну баню на 2 хв, охолоджували у водогазопровідній воді. Центрифугували 5 хв із швидкістю 3000 обертів за 1 хв. За допомогою скляної або автоматичної піпетки відсмоктували верхню третину центрифугату у кювету з товщиною робочого шару 1 мм\* і колориметрували проти контрольної проби при довжині світлової хвилі 540 нм. Контрольну та стандартні проби готували так само, як і дослідні, замінивши 2 мл досліджуваної сечі таким самим об'ємом контрольної сечі або стандартних розчинів з концентрацією глюкози 0,5 і 4,5%. Якщо екстинкція дослідної проби була більшою за аналогічну стандартного розчину досліджуваного вуглевода з концентрацією 4,5%, то сечу, яка досліджувалась, розводили в 2 рази контрольною біологічною рідиною і повторювали дослід. Вміст глюкози в досліджуваній сечі вираховували за калібрувальним графіком (табл.2). У разі досконалого виконання дослідження можна будувати графік за показниками двох стандартних проб з концентраціями глюкози 0,5 і 4,5%. Їх обробляли паралельно з дослідними пробами щоразу під час визначення вмісту глюкози в сечі.

Референтним методом служив глюкозооксидазний спосіб [5] з використанням наборів реактивів «Хромглюкоза» фірми «Астер» (Львів, Україна). Експериментальні дані оброблені статистично [6].

## Результати та їх обговорення

Проведені дослідження засвідчили, що фенол є високоефективним антимікробним біохімічним стабілізатором [2] глюкози в сечі. Ця сполука у концентрації 0,5% надійно стабілізувала сечу хворих на цукровий діабет, зібрану за викладеною вище методикою, і зберігала незмінним вміст глюкози в ній протягом 200 діб (табл.1).

Розроблена модифікація методики А.Я.Альтгаузена характеризується достатньою точністю та відтворюваністю одержуваних результатів. Її

\* Перед центрифугуванням біохімічні проби можна розбавити дистильованою водою в 2-5 разів і колориметрувати їх у кюветах з довжиною оптичного шляху 2-5 мм.

середня відносна помилка в наших дослідах дорівнювала  $\pm 1,75\%^{**}$ . При кількісному визначенні глюкози в 10 паралельних пробах однієї і тієї ж самої сечі і статистичній обробці одержаних результатів встановлено, що вміст глюкози в ній ( $M \pm m$ ) дорівнює  $2,28 \pm 0,02\%$  ( $\sigma = \pm 0,0278$ ). Отже величина « $\pm m$ » складала лише 0,0088 від величини « $M$ ». Це свідчить про те, що запропонований метод є високочутливим, який з успіхом може використовуватися як для наукових досліджень, так і для практичних клініко-діагностичних лабораторій.

Таблиця 2. Екстинкції, одержані за побудови калібрувального графіка для кількісного визначення глюкози у сечі (середні величини із трьох визначень)

| Концентрація глюкози, % | Одержані екстинкції |
|-------------------------|---------------------|
| 0,5                     | 0,021               |
| 1,0                     | 0,062               |
| 1,5                     | 0,100               |
| 2,0                     | 0,149               |
| 2,5                     | 0,197               |
| 3,0                     | 0,244               |
| 3,5                     | 0,292               |
| 4,0                     | 0,331               |
| 4,5                     | 0,379               |
| 5,0                     | 0,402               |
| 5,5                     | 0,438               |
| 6,0                     | 0,446               |
| 6,5                     | 0,455               |
| 7,0                     | 0,469               |
| 7,5                     | 0,481               |

Вірогідність результатів, одержаних за описаною методикою, перевірена глюкозооксидазним способом. При цьому встановлено: а) ідентичність показників глюкозурії, одержаних за розробленою методикою та обраним референтним способом (табл.3); б) відсутність впливу використаної концентрації фенолу на показники вмісту глюкози. Величини, одержані за методикою А.Я. Альтгаузена [1], були заниженими на 33% (табл.3).

Запропоновану методику можна використовувати з метою визначення глюкозурії у хворих з порушенням обміну вуглеводів, а також у космонавтів, членів екіпажів атомних підводних човнів, учасників високогірних, підводних, арктичних, пустельних і інших експедицій.

## Висновки

1. Модифіковано колориметричну методику А.Я. Альтгаузена, що дозволяє точніше визначити вміст глюкози у сечі.

2. Фенол у концентрації 0,5% стабілізує сечу і забезпечує незмінність вмісту глюкози в ній протягом 200 діб.

*\*\* Тобто, якщо за даним методом встановлено, що вміст досліджуваного моносахариду у сечі дорівнює 2,66% (табл.3), то одержана середня відносна помилка вказує на те, що справжній вміст глюкози у сечі знаходиться у межах  $2,66 \pm 0,0466\%$ . Тобто величину 2,66% треба прийняти за 100%.*

Таблиця 3. Показники вмісту глюкози у досліджених зразках сечі хворих на цукровий діабет, одержані глюкозооксидазним способом, за методикою А.Я. Альтгаузена та модифікацією її, %

| Номер проби     | Показники вмісту глюкози, одержані за методиками |                  |               |
|-----------------|--|------------------|---------------|
|                 | глюкозооксидазною <sup>^</sup>                   | А.Я. Альтгаузена | модифікованою |
| 1               | 2,64   | 1,50             | 2,60          |
| 2               | 3,78   | 3,00             | 3,82          |
| 3               | 0,94   | 0,50             | 0,90          |
| 4               | 5,98   | 4,00             | 6,0           |
| 5               | 3,80   | 2,50             | 3,92          |
| 6               | 3,44   | 2,50             | 3,54          |
| 7               | 1,68   | 1,00             | 1,70          |
| 8               | 0,58   | 0,50             | 0,62          |
| 9               | 1,12   | 0,50             | 1,16          |
| 10              | 2,36   | 1,50             | 2,35          |
| M               | 2,63   | 1,75             | 2,66          |
| ±m              | 0,53   | 0,38             | 0,49          |
| t               | -  | 1,357            | 0,04          |
| P               | -  | >0,25            | >0,5          |
| % <sup>^^</sup> | 100  | 67               | 101           |

Примітка: ^ - перед дослідженням стабілізовану сечу розводили дистильованою водою в 50 разів;  
^^ - відсотки вираховані із величин «M».

## Література

1. Альтгаузен А.Я. Лабораторные клинические исследования. Изд. 5-е, стер./ Под ред. О.М. Насалевич. М.: Медицина, 1964, 38-39.
2. Пішак В.П., Ярмольчук Г.М. Первинний скринінг антимікробних біохімічних стабілізаторів // Мікробіол. журн. 1997, 59, №5, 41-46.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. 13-е изд. Харьков: Торсинг, 1997, Т.2, 416-417.
4. Горонковский И.Т., Назаренко Ю.П., Некряч Е.Ф. Краткий справочник химика. К.: Наукова думка, 1987, с. 688.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник/ Под. ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987, 10-15, 230-235.
6. Францевич Л.И. Обработка результатов биологических экспериментов на микро-ЭВМ «Электроника БЗ-21». Программы и программирование. К.: Наукова думка, 1979. 91с.

### Методики сбора суточной мочи и отсроченного определения глюкозы в ней

С.Г. Ярмольчук

*Буковинская государственная медицинская академия, 274000 Черновцы, Украина*

Разработана методика сбора суточной мочи с использованием фенола в качестве антисептика, позволяющая сохранить ее в течение 200 суток без изменения концентрации глюкозы в ней. Предложена колориметрическая модификация методики А.Я. Альтгаузена для определения глюкозы в моче, которая характеризуется высокой степенью надежности, воспроизводимости и точности определения.

### Methods of daily urine collection and delayed urinary glucose assay

S.G. Yarmolchuk

*Bukovina State Medical Academy, 274000 Chernivtsy, Ukraine*

A method to collect daily urine is developed. It includes phenol as an antiseptic. This method allows urine storage for 200 days without changes in glucose concentration. A colorimetric modification of urinary glucose assay according to A. Althausen is proposed. This method is characterized by high reliability, reproducibility and accuracy.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

А. С. Ефимов, Б. Н. Маньковский, Д. Ч. Таджиева

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины,  
254114 Киев, Украина

Обобщены патогенетические механизмы развития диабетической нефропатии при сахарном диабете I и II типов за последние 10 лет. Приводятся данные эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований. Особое внимание уделено связи наследственно-генетических факторов и морфофункциональных изменений ткани почек. Отдельно рассматриваются иммунологические аспекты развития диабетической нефропатии при обсуждении собственных данных.

*Ключевые слова:* инсулинзависимый сахарный диабет, диабетическая нефропатия, диабетическая ангиопатия, морфогенез, патогенез, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, аптитела к базальным мембранам клубочков почек.

Сахарный диабет в последние годы становится все более распространенным заболеванием. По данным экспертов ВОЗ, сегодня в мире насчитывается более 100 млн больных сахарным диабетом (СД) и примерно у такого же количества пациентов сахарный диабет не диагностирован [1-3]. В настоящее время хронические осложнения заболевания, прежде всего, диабетическая нефропатия, ретинопатия, макроангиопатии представляют собой ведущую причину ранней инвалидизации и повышенной смертности больных СД [1, 2].

Диабетическая нефропатия (ДН), развиваясь у 25-45% больных диабетом, являясь основной причиной смертности у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), приводит к развитию хронической почечной недостаточности и к гибели больных от уремии [3, 4]. ДН прогрессирует постепенно, проходя в своем развитии ряд патогенетических стадий, причем ранние проявления поражения почек при СД протекают бессимптомно, субклинически и требуют применения специальных диагностических подходов для своего выявления. Клинические признаки ДН отмечаются при гибели большого количества нефронов, при склерозе 50-75% клубочков [3,5]. Развитие современных методов доклинической диагностики ДН позволило С. Е. Mogensen предложить в 1983 г. широко используемую в настоящее время классификацию, отражающую этапы формирования поражения почек при сахарном диабете [6].

### *Стадии развития ДН (по С.Е. Mogensen, 1983 г.)*

1. Стадия гиперфункции - гиперфильтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормаальбуминурия (<30 мг/сут). Наблюдается в дебюте СД.

2. Стадия начальных структурных изменений почек - утолщение базальной мембраны капилляров (БМК), экспансия мезангиума, гиперфильтрация, нормаальбуминурия (<30 мг/сут). Длительность СД больше 2 лет, но менее 5 лет.

3. Стадия начинающейся ДН - микроальбуминурия (МАУ) от 30 до 300 мг/сут, нормальная или умеренно повышенная скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Длительность СД больше 5 лет.

4. Стадия выраженной ДН - протеинурия, артериальная гипертензия, снижение СКФ, склероз 50-75% клубочков. Длительность СД больше 10-15 лет.

5. Стадия уремии — СКФ < 10 мл/мин, тотальный диффузный или узелковый гломерулосклероз. Длительность СД больше 15–20 лет.

Многими клинико-эпидемиологическими исследованиями установлено, что в развитии и прогрессировании ДН ведущую роль играют декомпенсация СД, длительность течения заболевания, повышение артериального давления [3, 4].

В настоящем обзоре мы остановимся на результатах исследований, направленных на выяснение патогенетических механизмов развития ДН.

#### *Морфогенез диабетической нефропатии*

Введение в клиническую практику почечной биопсии и электронной микроскопии позволило детально изучить морфологию поражения почек при СД. На ранних этапах заболевания морфологические изменения в основном затрагивают БМК клубочков, а также мезангиум. Утолщение БМК — основной и наиболее характерный признак диабетической микроангиопатии, в том числе ДН [7].

Для диабетического поражения почек характерны изменения в мезангиуме. В начале заболевания может обнаруживаться небольшая пролиферация мезангиальных клеток. По мере увеличения мезангиального матрикса количество мезангиальных клеток уменьшается, клетки теряют цитоплазматические органеллы, атрофируются и исчезают. Расширение и уплотнение мезангия в межкапиллярной области, образующего мембраноподобное PAS-положительное эозино- и аргирофильное вещество, постепенно сдавливающее близлежащие капилляры, наряду с утолщением базальных мембран составляет сущность диабетического диффузного гломерулосклероза [8]. В дальнейшем постепенно в мезангиальном матриксе начинают формироваться узелковые образования, состоящие из той же гомогенной субстанции, что и диффузные, — это специфические, в большинстве случаев поздние проявления ДН, встречающиеся обычно при длительно текущем диабете, которые сравнительно быстро (через 5–10 лет) могут привести к полной гиалинизации клубочков и тяжелой почечной недостаточности [9].

Одним из морфологических признаков тяжелого, быстро прогрессирующего поражения почек при диабете являются экссудативные изменения [7,8]. Это так называемые фибриноидные шапочки (fibrinoid cap) — PAS-положительные гомогенные эозинфильные отложения между базальной мембраной и эндотелием на периферии дольки, постепенно суживающие просвет капилляра. Подобные отложения между эпителием и основной мембраной боуменовы капсулы известны как "капсулярные капли" (capsular drop). В области фибриноидных шапочек часто локализуются иммуноглобулины и комплемент [8]. Вдоль стенок гломерулярных капилляров располагаются линейные, иногда зернистые отложения IgG, в ряде случаев IgM, IgA, В<sub>2</sub>С-глобулина, фибриногена, альбумина, церулоплазмينا и других компонентов плазмы. Такие же линейные отложения иммуноглобулинов могут локализоваться вдоль базальной мембраны боуменовы капсулы и канальцев [10,11].

При тяжелых экссудативных формах гломерулосклероза часто находят пролиферативные и фиброзные изменения — "полулуния", спайки. В эпителии проксимальных канальцев описаны специфичные для диабета отложения гликогена [8], так называемые изменения типа Armani Ebstein, однако наблюдаются они редко. Обычно находят тубулярную атрофию, утолщение базальной мембраны канальцев, липидные включения, интерстициальные круглоклеточные инфильтраты, выраженный гиалиноз не только афферентных, но и эфферентных артериол. Гиалиноз последних типичен для диабетического гломерулосклероза. В ряде случаев наблюдается спазм афферентных артериол, ведущий к тяжелым циркуляторным расстройствам [7]. По данным В.В. Сура [12], свидетельством активности аутоиммунных процессов в организме являются отложения иммуноглобулинов в БМК клубочков, с формированием иммунных комплексов, включающих в свой состав продукты обменных нарушений, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), экзогенный инсулин. Положительная реакция на инсулин в тубулярной мембране может быть обусловлена перекрестным выявлением продуктов его деградации в канальцах почки [13], что, возможно, связано с передозировкой препарата.

Таким образом, первые морфологические признаки доклинической стадии ДН связаны с изменениями БМК клубочка, сегментарным увеличением мезангия и сопряжены с гипергликемией и повышением СКФ [8]. В дальнейшем прогрессирование структурных изменений ткани почек приводит к формированию выраженных клинических стадий ДН, развитию диабетического гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности.

### Патогенетические факторы развития диабетической нефропатии

#### *1. Метаболические нарушения*

В настоящее время доказана прямая зависимость темпов развития ДН от степени нарушения углеводного обмена у больных ИЗСД [14]. Гипергликемия оказывает повреждающее действие на сосуды клубочков как прямо, так и через активацию некоторых биохимических процессов. Прямая глюкоотоксичность связана, в частности, с тем, что высокие концентрации глюкозы способны оказывать непосредственное повреждающее действие на эндотелий сосудов. Известно, что эндотелиальные клетки являются инсулиннезависимыми [15], поэтому в условиях гипергликемии глюкоза беспрепятственно проникает в них, вызывая нарушение их функции в результате патологических метаболических сдвигов. Высокие концентрации глюкозы нарушают экспрессию генов, ответственных за синтез протеогликанов в культуре эндотелиальных клеток.

Последствием гипергликемии является также активация процесса неферментного гликозилирования белка, представляющего собой реакцию между глюкозой и лизиновыми аминокислотными остатками циркулирующих или структурных белков [16], в результате чего образуются 2 класса гликозилированных белков в зависимости от периода полужизни белка: обратимые (Amadori products) и необратимые, изменяющие структуру и метаболизм основных белков организма (коллагена, миеллина, кристаллина, эластина). Продукты необратимого гликозилирования образуются в организме больного диабетом достаточно быстро – в течение нескольких месяцев, после чего даже самая тщательная компенсация метаболических нарушений уже не способна устранить присутствие этих продуктов. Эти вещества сами по себе оказывают повреждающее действие. Доказано, что они нарушают внутрисосудистую гемодинамику, способствуя поддержанию гиперфильтрации. Кроме того, гликозилирование структурных белков БМК и мезангия приводит к нарушению их конфигурации, потере зарядо- и размероселективности БМК, торможению метаболизма основных белковых компонентов почечных структур, что сопровождается расширением мезангиального матрикса и утолщением базальных мембран сосудов [17]. Необратимостью процессов неферментного гликозилирования M. Brownlee [18] объясняет продолжающееся прогрессирование микрососудистых осложнений даже при очень хорошей компенсации диабета.

Другим возможным механизмом влияния гипергликемии на развитие и прогрессирование ДН является активация полиолового пути обмена глюкозы под влиянием фермента альдозоредуктазы. Накопление избыточного количества сорбитола в клетках повышает осмотическое давление и вызывает клеточный отек, создавая условия для нарушения функции клеток и способствуя нарушению микроциркуляции. Образование внутриклеточного сорбитола происходит преимущественно в клетках эндотелия сосудов, почечных клубочков, нервных волокон, хрусталика, а также в перичитах сетчатки [19].

Важность метаболических сдвигов в развитии ДН была подтверждена результатами исследования DCCT, в котором было показано, что поддержание компенсации диабета в течение 9 лет позволило снизить частоту развития и прогрессирования ДН на 58-70% [20]. Эти результаты открывают перспективы предотвращения развития клинически выраженных стадий ДН путем поддержания оптимального метаболического контроля.

## 2. Гемодинамические факторы

Нарушения почечной гемодинамики характеризуются резким увеличением клубочковой фильтрации (КФ) и повышением почечного кровотока при ранних стадиях ДН [21]. В настоящее время именно гиперфильтрации отводят ведущую роль в развитии и прогрессировании ДН [15, 16]. По мнению М.В. Шестаковой и соавт. [22], гиперфильтрация у больных СД является следствием высокого внутриклубочкового гидростатического давления, приводящего к нарушению проницаемости БМК почек, повышению фильтрации белков (альбумина или моноглобулинов), которые, откладываясь в мезангиальном матриксе клубочков, способствуют его расширению и склерозированию. Высокий уровень КФ (более 140 мл/мин) выявляется только у 25-40% больных СД I типа [3, 23], что соответствует частоте развития ДН в общей популяции больных диабетом. В связи с этим ряд авторов [24] рассматривают указанный уровень КФ как фактор риска развития ДН. Предполагают, что ведущей причиной гиперфильтрации на ранних стадиях СД является гипергликемия. Действительно, и в экспериментальных, и в клинических исследованиях [3, 6] выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем КФ и уровнем гипергликемии.

В ряде исследований, посвященных патогенезу ДН, убедительно доказано, что в основе её возникновения и прогрессирования лежит внутриклубочковая гипертензия [21]. Так, в исследованиях на животных с индуцированным СД с использованием микропункционной техники было показано увеличение градиента внутриклубочкового давления на фоне гипергликемии, а применение препаратов, снижающих повышенную внутриклубочковую гипертензию, предотвращало развитие диабетической гломерулопатии [7, 8].

У больных СД о развитии внутриклубочковой гипертензии косвенно свидетельствует повышение показателей КФ, часто возникающее задолго до появления явных клинических признаков поражения почек [3, 8]. Показано, что внутриклубочковая гипертензия, оцениваемая по определению функционального почечного резерва, развивается уже на самых ранних стадиях и способна индуцировать развитие и прогрессирование нефропатии независимо от степени метаболического контроля и выраженности артериальной гипертензии [22].

Ведущим патогенетическим фактором развития устойчивого повышения внутриклубочкового давления при СД многие авторы считают нарушение регуляции тонуса афферентных и эфферентных артериол клубочков. Установлено, что уже на ранних стадиях СД афферентная артериола расширяется и утрачивает способность к ауторегуляции тонуса, в то время как тонус эфферентной артериолы не изменяется [6,12,15]. Этот дисбаланс может усугубляться повышенной чувствительностью эфферентных артериол к воздействию катехоламинов и ангиотензина II. Вследствие этих нарушений возникает повышение градиента гидростатического давления в капиллярах клубочков, что приводит к гиперперфузии и гиперфильтрации. Помимо этого, имеются доказательства того, что немаловажную роль в развитии гиперфильтрации может играть также повышение уровня кетоновых тел, гормона роста, имеющие место у больных СД. Роль контринсулярных гормонов, в частности глюкагона и соматотропного гормона, в регуляции почечной гемодинамики подробно изучена J. Sammelgaard и M. Krandsen [25], которые показали, что введение этих гормонов в концентрациях, обычно наблюдаемых у больных СД, приводит к значимому повышению КФ и почечного кровотока.

В литературе широко обсуждается роль вазоактивных гормонов в нарушении почечной гемодинамики при СД. Гиперфильтрация и гиперперфузия почек на ранних стадиях заболевания могут быть обусловлены изменением синтеза или снижением чувствительности сосудистых рецепторов к простагландинам и кининам [26].

Предполагается, что внутриклубочковая гипертензия нарушает структуру и проницаемость базальной мембраны (БМ), в результате чего белки, липиды и другие компоненты плазмы проникают через нее и откладываются в мезангии, что влечет за собой его экспансию, гиперпродукцию матрикса, а затем и склероз, что в конечном итоге приводит к развитию характерного для СД синдрома [15,16,25]. С другой

стороны, высказываются предположения о том, что механическое раздражение структурных компонентов клубочка вследствие повышенного гидростатического давления способствует увеличению объема мезангиального матрикса или избыточной продукции мезангиальными, эндотелиальными и эпителиальными клетками вещества, по биохимическому составу близкого к субстанции БМ клубочков [26,27].

На более поздних стадиях развития ДН отмечается, как правило, присоединение системной артериальной гипертензии. Гипертония, развивающаяся при ДН, характеризуется низким содержанием ренина в плазме крови и объемозависимостью, т.е. она развивается вследствие первичной задержки  $\text{Na}^+$  и воды почками при нормальных или даже сниженных показателях активности ренин-ангиотензиновой системы [6,4]. Кроме того, в исследованиях G.C. Viberti [27] у больных СД обнаружено резкое повышение чувствительности сосудов к катехоламинам и ангиотензину II, что также способствует повышению системного АД. По-видимому, в условиях нарушения ауторегуляции тонуса артериол клубочков и расширения приносящих артериол при нормальном или чаще повышенном тоне суженных выносящих артериол повышенное системное АД может прямо и негативно влиять на сосуды клубочка, увеличивая внутриклубочковую гипертензию и способствуя прогрессированию ДН [3, 6].

Участие артериальной гипертензии в патогенезе прогрессирования ДН подтверждено многочисленными проспективными интервенционными исследованиями, доказавшими положительное влияние нормализации артериального давления на СКФ и протеинурию [28]. Оказалось, что в то время как у больных с ДН, не получающих гипотензивной терапии, скорость снижения КФ составляет 10-14 мл/мин/год, то при лечении  $\beta$ -блокаторами и диуретиками темп снижения фильтрационной функции при ДН замедляется до 5-6 мл/мин/год, а при использовании ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) - до 2,5-3 мл/мин/год [29, 30]. В широкомасштабных клинических исследованиях было подтверждено, что ингибиторы АПФ уменьшают микроальбуминурию и протеинурию, замедляют прогрессирование ДН в развернутые клинические стадии [31, 32]. При этом установлено, что применение препаратов - ингибиторов АПФ эффективно при ДН без повышения артериального давления, что объясняется способностью данных лекарственных средств устранять внутриклубочковую гипертензию, и этот факт, в свою очередь, подтверждает важную роль местной клубочковой гипертензии в патогенезе ДН [33]. С другой стороны, эссенциальная гипертензия, значительно чаще встречающаяся у лиц с СД, также принимает участие в патогенезе ДН. Вероятно, именно эссенциальная гипертензия является ведущим фактором развития и прогрессирования ДН у больных со II типом СД [4].

### *3. Влияние нарушения обмена липидов на формирование ДН*

В последние годы появились сообщения о возможном индуцирующем действии гиперлипидемии на процессы прогрессирования нефропатий [34]. По мнению T. Murata и соавт. [35], гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелиальных клеток капилляров клубочков, отложению липидов в мезангиуме, что стимулирует его пролиферацию и гиперпродукцию мезангиального матрикса и вещества БМ. При массивной потере белка с мочой (более 3,5 г в сутки), сопровождающейся развитием нефротического синдрома, гиперлипидемия связывают, прежде всего, со стимулирующим влиянием гипоальбуминемии на синтез белка и липопротеидов в печени [36]. Однако в работах некоторых авторов, в частности K. S. Lamm [37], достоверное повышение содержания общего холестерина (ХЛ), триглицеридов и увеличение соотношения ХЛ липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП)/ХЛ липопротеидов высокой плотности (ЛВП) при СД выявляется уже на стадии МАУ, т.е. при минимально повышенной экскреции альбумина с мочой. Такая минимальная альбуминурия не способна вызвать гипоальбуминемия и тем самым стимулировать синтез липопротеидов печени. Возможной причиной гиперлипидемии на стадии начинающейся ДН могут быть

либо наличие первичных наследственных нарушений липидного обмена, обуславливающих наследственную предрасположенность к развитию ДН, либо селективная потеря с мочой ЛВП на стадии микроальбуминурии, что ведет к снижению содержания ЛВП в крови и уменьшению активности липопротеидной липазы, активатором которой является входящий в состав ХЛ ЛВП аполипопротеид С<sub>2</sub>. Согласно современным представлениям, процессы, аналогичные механизму формирования атеросклеротической бляшки в сосудах, могут также протекать и в почечной ткани [38]. Этому способствует структурное сходство мезангиальных клеток клубочков почек с гладкомышечными клетками артерий. Как и перечисленные клетки, мезангиальные клетки клубочков имеют на своей поверхности рецепторы и в условиях гиперлипидемии способны захватывать и накапливать ЛНП, что может вызывать пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию мезангиального матрикса и вещества БМК [36]. Кроме того, отложившиеся в почечной ткани липопротеиды могут связывать отрицательно заряженные гликозаминогликаны в БМК, тем самым нейтрализуя отрицательный заряд БМК и повышая проницаемость для белков. Повышенному связыванию и откладыванию липидов в почечной ткани при СД может способствовать процесс гликозилирования самих липидов и белков БМК клубочков. Так, по мнению M. Brownlee с соавт. [18], гликозилированный коллаген сосудов связывает в 3 раза большее количество ЛНП, чем коллаген здоровых людей. Однако в настоящее время отсутствуют результаты клинических исследований, посвященных изучению влияния гиполипидемической терапии на развитие и прогрессирование ДН.

#### *4. Генетические аспекты развития ДН*

Клинико-эпидемиологическими исследованиями установлено, что формирование ДН происходит под воздействием вышеперечисленных метаболических и гемодинамических факторов при наличии определенной генетической предрасположенности к формированию этого осложнения. Показано, что если ДН не развилась у больного диабетом в первые 25-30 лет заболевания, то шанс появления данного осложнения крайне невелик, независимо от уровня компенсации диабета [5].

В литературе указывают 4 генетических маркера ДН [3, 6]:

- 1) нарушение в системе натрий-литиевого контртранспорта;
- 2) полиморфизм гена АПФ и ангиотензина II;
- 3) инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия;
- 4) потеря отрицательного заряда БМК почек.

Нарушения в натрий-литиевой контртранспортной системе эритроцитов являются маркером предрасположенности к эссенциальной гипертензии. При исследовании катионного противотранспорта у больных СД обнаружена более высокая скорость  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$ -противотранспорта (ПТ) в эритроцитах пациентов с развившейся нефропатией [3, 6]. Достоверное увеличение скорости  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$ -ПТ выявляется не только у больных с клинически выраженным диабетическим поражением почек, но и на доклинической (допротеинурической) стадии ДН. Эти данные позволяют предположить, что больные с высоким риском развития ДН могут быть идентифицированы на основании ускоренного  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$ -ПТ. Генетическая гиперактивность  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  противотранспортной системы в клетках почек у больного СД может привести, с одной стороны, к гипертрофии и гиперплазии клеток почечных клубочков и канальцев, расширению мезангиального матрикса, что и завершается в итоге развитием гломерулосклероза, с другой стороны, - к повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах и развитию артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, ускоряет прогрессирование патологии почек [3].

Полиморфизм гена АПФ недавно был выявлен в качестве маркера риска развития инфаркта миокарда [39]. Поскольку установлено, что чрезвычайно важную роль в развитии структурно-функциональных нарушений почек при СД играет активность локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы, а именно, вазоактивный и вазопродлиферативный фактор - ангиотензин II, то логично было предположить, что ДН будет быстрее развиваться и прогрессировать у тех больных, у которых высока

активность синтеза ангиотензина II, и, напротив, это осложнение будет прогрессировать медленно или вовсе не развиваться у тех больных, у которых активность ангиотензина II невелика. Обнаружено, что активность синтеза ангиотензина II у каждого конкретного больного зависит от полиморфизма гена АПФ: ген АПФ, содержащий две "вставки" (генотип II), ассоциируется с низкой концентрацией самого фермента и ангиотензина II в крови; ген, в котором отсутствуют "вставки" (генотип DD), кодирует очень высокий синтез ангиотензина II [40]. В многочисленных работах показано, что ДН действительно развивается гораздо реже или вовсе не развивается у больных, имеющих генотип II гена АПФ, обеспечивающий низкий уровень фермента в крови и, напротив, часто развивается у больных, имеющих генотип DD гена АПФ [41]. Иными словами, генотип II гена АПФ обладает нефропротекторными свойствами, а генотип DD — свойствами, предрасполагающими к развитию ДН. Однако в последней серии работ указано, что генотип DD реализует свой нефротоксичный потенциал только в условиях плохой компенсации углеводного обмена, т. е. при сохранении стойкой гипергликемии [4, 6, 40].

Инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия связаны с гипертензией и дислипидемией у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Предполагается, что в основе развития указанного сочетания патологических феноменов может лежать нарушение функции эндотелия, играющее большую роль и в формировании ДН [42].

У больных ИЗСД с МАУ отмечалась более заметная экспрессия отрицательно заряженных молекул по сравнению с нейтральными белковыми молекулами. Предполагается, что повышенная экскреция белка может быть результатом потери отрицательно заряженных компонентов гломерулярной сосудистой БМ [3, 4]. Группа Стено выдвинула предположение о том, что синтез этих анионных протеогликанов находится под генетическим контролем, и что широкая распространенность этих компонентов БМ может повысить сосудистую проницаемость к другим атерогенным белкам и индуцировать дальнейшие разрушительные (пагубные) изменения в сосудистой стенке [43].

Попытки связать развитие ДН с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA) пока не увенчались успехом. В ряде работ отмечена более высокая частота выявления HLA-B<sub>8</sub> [12] у больных СД, осложненным нефропатией. В других исследованиях частота выявления антигенов HLA-DR<sub>3</sub> и DR<sub>4</sub> была одинаковой в группах больных как с осложненным, так и с неосложненным течением СД [10]. Эти данные указывают, что генетические факторы, обуславливающие развитие микрососудистых осложнений, не связаны с HLA-DR-локусом. Поиски генетического дефекта, вызывающего высокую чувствительность ткани почек к воздействию гипергликемии, ведутся в нескольких направлениях и обобщены в ряде гипотез.

Предполагают, что первичный дефект может касаться как структурных особенностей почек в целом, так и биохимического состава БМК или транспортных функций мембран клеток [44, 45]. Гипотеза врожденного дефекта почечных структур предложена В.М. Brenner и S. Anderson [44]. Авторы предположили, что патология почек может развиваться вследствие врожденного дефицита общего числа функционирующих нефронов и/или сниженной площади поверхности фильтрации. Установлено, что в норме каждая почка содержит приблизительно 1,0-1,2 млн клубочков. Врожденное снижение общего числа нефронов даже на 20-25% приводит к выраженной гипертрофии функционирующих нефронов, последующему раннему развитию артериальной гипертензии, гломерулосклероза и как следствие — хронической почечной недостаточности. Выявлено, что 40% населения в общей популяции рождается со сниженным числом нефронов (<800000 в каждой почке) [45]. Диабетический гломерулосклероз развивается также приблизительно у 40% больных, страдающих СД. Подобное совпадение пропорций позволяет предположить, что ДН формируется у той части больных СД, у которых имеется врожденный дефицит массы функционирующих нефронов. Кроме того, установлено, что ДН развивается у тех больных, у которых в дебюте заболевания отмечалось выраженное увеличение размера почек за счет гипертрофии клубочков и канальцев [44, 45].

Гипертрофия почек при СД не может быть объяснена одним лишь стимулирующим их увеличение эффектом гипергликемии, поскольку поддержание нормогликемии даже в течение года у таких больных не приводит к нормализации размера почек [45]. Возможно, гипертрофия клубочков и канальцев развивается только у тех больных СД, у которых изначально отмечался врожденный дефицит массы функционирующих нефронов, хотя это предположение не подвергалось проверке в клинических исследованиях. Если это предположение верно, то исходно сниженное число нефронов в почках больных СД может приводить, с одной стороны, к повышенной фильтрационной нагрузке (гиперфильтрации) в имеющихся нефронах, с другой, — к задержке выведения натрия с мочой и развитию артериальной гипертензии. Оба этих гемодинамических фактора (гиперфильтрация и системная гипертензия) оказывают повреждающее воздействие на почечные структуры, приводя к быстрому прогрессированию гломерулосклероза [3, 6].

Таким образом, ДН развивается у генетически предрасположенных лиц, однако, поскольку в настоящее время не имеется возможности выявить лиц с повышенным генетически обусловленным риском формирования нефропатии, следует рекомендовать проведение активных профилактических мероприятий, снижающих вероятность развития нефропатии, всем больным диабетом.

### 5. Нарушение гемостаза при ДН

Большое значение в патогенезе диабетических ангиопатий (ДА) вообще, и поражения почек в частности, отводится нарушениям системы гемостаза. Многочисленные исследования, посвященные нарушению тромбоцитарного звена гемостаза при СД, свидетельствуют о выраженной активизации тромбоцитов как *in vivo*, так и *in vitro*, причем в ряде случаев даже при отсутствии ангиопатий, что позволяет предположить, что изменение функции тромбоцитов предшествует развитию сосудистых осложнений [3, 19]. Однако гиперактивность тромбоцитов более выражена при наличии ДА [19]. Маркерами повышенной функциональной активности тромбоцитов являются увеличение уровня тромбоцитарного фактора 4,  $\beta$ -тромбоглобулина и синтеза тромбосана  $A_2$ , а также выраженность спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* [13, 21]. В исследованиях J.I. Kreisberg [19] доказано, что у больных СД I типа с альбуминурией и протеинурией отмечаются более высокие уровни  $\beta$ -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 по сравнению с больными, у которых отсутствовала повышенная экскреция белка с мочой. Показано повышение синтеза тромбосана  $A_2$  при диабетическом поражении почек у крыс. Важными для понимания причин активизации тромбоцитов при СД являются данные о том, что существует связь между нарушениями липидного обмена и изменениями тромбоцитарного звена гемостаза. Показано, что у больных СД с альбуминурией имеется четкая корреляция между уровнем ЛПНП и холестерина, с одной стороны, и содержанием тромбосана  $B_2$  (стойкого метаболита тромбосана  $A_2$ ) и  $\beta$ -тромбоглобулина, с другой [14]. Возможно, взаимодействие избыточного количества ЛПНП, особенно их окисленной формы, с мембраной тромбоцита приводит к его активизации. В то же время при СД отмечено снижение продукции сосудистым эндотелием простациклина, что также приводит к гиперагрегации [46]. Более того, P. Mahadevan с соавт. [26] и J. Ono с соавт. [46] показали, что чувствительность тромбоцитов к простациклину при СД снижается. Многие исследователи отмечают повышение содержания в плазме крови фактора Виллебранда в комплексе с фактором VIII, который синтезируется эндотелием [35]. Интересным представляется исследование, в котором выявлено повышение уровня фактора Виллебранда у больных СД с поражением почек, а также у больных, ДН у которых развилась в течение 3 лет после обследования [47]. Известно повышение при СД содержания факторов V, IX и XII свертывания крови. Эти изменения сочетаются со снижением в крови больных СД активности одного из важнейших регуляторов гемостаза — антитромбина III, непосредственно индуцируемым гипергликемией, что также ведет к гиперкоагуляции и нарушению микроциркуляции [14].

Достаточно обширный экспериментальный и клинический материал накоплен в отношении представителя семейства адгезивных белков – фибронектина [48]. Это высокомолекулярный гликопротеин, обладающий локусами связывания с фибрином, коллагеном, гликозаминогликанами, С-реактивным белком, сывороточным амилоидным белком Р, С<sub>1q</sub>-компонентом комплемента. Повышение концентрации фибронектина в плазме крови отмечено у больных СД. У больных с ДН отмечено повышение в плазме крови содержания N-терминального фрагмента фибронектина с молекулярной массой 30 кД, несущего домен адгезии, причем его концентрация прямо коррелирует с содержанием в плазме крови фактора Виллебранда [49].

Наиболее известным представителем группы адгезивных белков является фибриноген. Факт повышения уровня фибриногена в крови при нефротическом синдроме хорошо известен, его связывают с повышенным синтезом фибриногена в печени в ответ на протеинурию [14]. Обнаружены депозиты фибриногена в почках при ДН. Есть основания предполагать участие фибриногена в развитии диабетического гломерулосклероза [49]. Показано, что повышение концентрации фибриногена в плазме крови больных с ДН коррелирует с прогрессированием почечной недостаточности [21].

#### *6. Нарушение функции БМ клубочков и эндотелиальных клеток*

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает значение измененного состояния эндотелия почечных сосудов в развитии ДН. Эндотелий чрезвычайно чувствителен к гипергликемии. Так как эндотелиальные клетки являются инсулиннезависимыми, глюкоза беспрепятственно проникает в них, вызывая патологические биохимические реакции [3, 4, 6], что способствует развитию нефропатии. Благодаря ряду исследований были получены данные о том, что эндотелий является источником биосинтеза тканевого ангиотензина II [6], а также простаглицина и брадикинина [46]. Кроме того, в эндотелиальных клетках продуцируются еще более мощные регуляторы сосудистого тонуса – вазоконстриктор эндотелин-1 [46, 47], чувствительность почечных сосудов к которому в 10 раз выше, чем сосудов других органов, и эндотелиальный фактор релаксации (свободнорадикальная форма оксида азота) [15], уравнивающие действие друг друга у здоровых людей. Однако при СД нормальное соотношение между веществами, оказывающими сосудосуживающее и сосудорасширяющее действие, нарушается. Так, в исследованиях R. Bucada и соавт. [15] продемонстрировано увеличение активности синтеза эндотелиального фактора релаксации у крыс с индуцированным диабетом, что приводит к снижению тонуса приносящих артериол и повышению СКФ и внутриклубочкового гидростатического давления. Эти результаты были подтверждены и в клинических исследованиях: показано увеличение синтеза эндотелиального фактора релаксации у больных СД I типа с ДН, причем максимальная активность отмечалась у больных с гиперфильтрацией [23, 48]. Вместе с тем было найдено, что при ДН имеет место нарушение функции эндотелия с уменьшением выработки им фактора расслабления (NO), который наряду с вазодилаторными свойствами обладает способностью тормозить клеточный рост [46]. По всей видимости, по мере прогрессирования ДН гиперпродукция оксида азота сменяется угнетением выработки этого эндотелиального фактора. Представляется вероятным, что указанная динамика секреции оксида азота играет роль в развитии клинически значимых стадий ДН.

В то же время продемонстрировано увеличение уровня эндотелина-1 в плазме больных ИЗСД с МАУ [3], а C.S. Naitoglou и соавт. [47] показали, что избыток эндотелина приводит к спазму артерий клубочков, преимущественно эфферентных, что вызывает повышение внутриклубочкового гидростатического давления, но не сопровождается повышением КФ, так как одновременно снижается коэффициент ультрафильтрации (из-за сокращения мезангиальных клеток). Кроме того, как уже было указано, эндотелий вырабатывает фактор Виллебранда, а также тканевой активатор плазминогена и его ингибитор. Нарушение синтеза указанных биологически активных веществ, а также гиперпродукция эндотелием различных факторов

роста способствует прогрессированию ДН [48].

В эксперименте с культурой ткани эндотелиальных клеток показано, что в условиях гипергликемии, они продуцируют избыточное количество гликопротеинов, входящих в состав БМ, что приводит к её утолщению [3, 6]. T.Deckert и соавт. [45] выдвинули гипотезу, в соответствии с которой снижение содержания гепарансульфатпротеогликана в БМ может быть вызвано генетически обусловленным дефектом фермента N-ацетилазы, в результате которого под действием гипергликемии происходит резкое снижение его активности и как следствие - снижение продукции гепарансульфата. Это приводит к альбуминурии, расширению мезангия, избыточному образованию внеклеточного матрикса. Мезангиальные клетки чувствительны к гипергликемии. Как показали ряд авторов в эксперименте с культурой мезангиальных клеток, будучи выращены в условиях повышенной концентрации глюкозы, эти клетки аккумулируют повышенное количество белков внеклеточного матрикса: коллагена IV, ламинина, фибронектина [47]. Такая же закономерность имеет место и в организме больных СД, что также способствует гломерулосклерозу [49].

### *7. Иммунные механизмы развития ДН*

В настоящее время обсуждается роль иммунных нарушений в формировании и прогрессировании ДН. Предпосылкой к формированию гипотезы об иммунном генезе ДН послужило частое выявление повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов в крови, а также отложений иммуноглобулинов и комплемента в структурах почки больных [12, 50]. Однако среди исследователей нет единодушия в объяснении этих фактов. Многие рассматривают существующие иммунные отклонения, присущие ДН, как неспецифические эпифеномены [51]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют предполагать участие иммунокомплексного механизма в развитии ДН.

В нашем исследовании мы попытались выяснить характер изменений уровня циркулирующих иммуноглобулинов и продукции аутоантител к базальной мембране клубочков почки у больных ИЗСД с разными стадиями ДН. Обследовано 68 больных ИЗСД мужского (41 %) и женского (59 %) пола в возрасте от 16 до 50 лет [средний возраст  $28,6 \pm 1,3$  года] с длительностью заболевания от 1 мес до 38 лет [в среднем  $12,6 \pm 1,1$  года]. Все пациенты находились в состоянии компенсации и субкомпенсации заболевания. Для определения стадий ДН использовалась классификация, учитывающая постепенное развитие структурно-функциональных нарушений почек (С. Е. Mogensen, 1983). Среди обследованных больных диабетом у 20 пациентов не было клинико-лабораторных признаков нефропатии, у 7 была установлена I-II стадия ДН, у 21 - III стадия ДН, у 16 - IV стадия ДН, у 4 - отмечалась выраженная ХПН. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей в возрасте от 19 до 42 лет [средний возраст  $32,2 \pm 1,7$  лет], у которых были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по СД.

В контрольной группе обследованных лиц не было найдено аутоантител к базальной мембране почки (БМП), а уровень Ig классов G, M, A, D составил  $1635 \pm 46$  мг/дл;  $305 \pm 31$  мг/дл;  $158 \pm 11$  мг/дл;  $23,2 \pm 0,4$  мг/дл, соответственно.

В группе больных ИЗСД было выявлено 6 лиц с высокой концентрацией аутоантител к БМП (что выражалось в виде яркого свечения окрашенных срезов) и 9 лиц с невысокой концентрацией аутоантител (слабое свечение).

По нашим данным, число больных с положительной реакцией на наличие аутоантител к БМП нарастает по мере усиления выраженности клинических проявлений ДН. При этом у большей части пациентов с положительной реакцией на антитела была диагностирована III-IV стадия развития ДН.

По данным других исследователей, при СД I типа антитела к БМП обнаруживаются в среднем у 36,6%, при СД II типа - у 41,3% больных [52].

Увеличение содержания аутоантител к антигенам БМП может быть обусловлено хронической сенсибилизацией иммунной системы коллагеном IV типа, концентрация которого увеличена в сыворотке и моче пациентов с ДН [53]. С другой стороны, повышение концентрации этого белка в биологических жидкостях организма может

отмечаться вследствие изменения метаболизма базальной мембраны клубочков почки, наблюдаемого у больных СД [54]. Мы предполагаем, что появление аутоантител к БМП при СД является вторичным феноменом, развивающимся в ответ на метаболические и структурные изменения почечной ткани.

В литературе широко дискутируется вопрос о значении инсулина, антиинсулиновых антител в формировании иммунных комплексов и патогенезе ДН. В клинике и эксперименте при диабетической микроангиопатии и при ДН обнаружено отложение инсулина, антиинсулиновых антител и компонента в пораженных сосудах и клубочках почек. Существует положительная корреляция между уровнем антиинсулиновых антител и наличием микроальбуминурии. Возможно, эти антитела участвуют в образовании иммунных комплексов, патогенных для почечных структур [55]. В то же время есть работы, в которых показано, что инсулин не играет большой роли в формировании иммунных комплексов у больных СД. Очевидно, что иммунные комплексы, определяемые при СД, гетерогенны и, по-видимому, лишь некоторые из них имеют отношение к развитию ДН [56].

Одновременное выявление аутоантител широкого спектра специфичности - довольно трудоемкий и дорогостоящий процесс. Однако хорошо известно, что в период сенсибилизации иммунной системы и развития гуморального иммунного или аутоиммунного процесса увеличивается синтез сначала иммуноглобулинов класса IgM, а затем - IgG [57]. Поэтому мы исследовали содержание иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови больных ИЗСД с разными стадиями развития ДН, у которых была положительная или отрицательная реакция на антитела к БМП.

При этом нами найдено, что концентрация сывороточных иммуноглобулинов разных классов несколько снижена у больных ИЗСД по сравнению с контрольной группой. Полученные нами данные не полностью согласуются с данными литературы. Так, согласно В.А. Галенок с соавт. [58], у больных ИЗСД достоверно повышается содержание иммуноглобулинов класса IgG и наблюдается тенденция к повышению концентрации иммуноглобулинов класса IgM. Содержание IgA, по данным этих авторов, в сыворотке крови больных несколько снижено. В то же время, по результатам исследований S. Rodriguez-Segade [59] и H. Ohmuro [52], содержание иммуноглобулина IgA у больных ИЗСД повышается. Объяснить полученные разногласия можно исходя из того, что в этих исследованиях использовались различные методы выявления антител и изучались группы больных, проживающие в разных регионах мира.

В то же время, при разделении наших пациентов с ИЗСД на группы с наличием и без наличия аутоантител к БМП видно, что у больных с протекающим в тканях почки аутоиммунным процессом повышается концентрация антител классов IgG ( $1688,7 \pm 111,2$  мг/дл и  $1270,8 \pm 52,3$  мг/дл, соответственно) и IgM ( $288,9 \pm 22,8$  мг/дл и  $192,1 \pm 14,1$  мг/дл, соответственно,  $P < 0,001$ ) при незначительных изменениях концентрации антител класса IgA ( $122,1 \pm 8,9$  и  $140,7 \pm 6,8$  мг/дл, соответственно). Согласно В.А. Галенок с соавт. [58], дефицит IgA связан с агрессивным течением аутоиммунных заболеваний, в том числе ИЗСД. По данным этих исследователей, сниженный уровень IgA чаще наблюдается на этапах заболевания, когда аутоиммунный процесс наиболее активен.

Для установления более информативного маркера существования аутоиммунного процесса у больных ИЗСД мы проанализировали показатели не только абсолютного содержания иммуноглобулинов, но и их соотношений в сыворотке крови.

У пациентов с выявленными антителами к БМП по сравнению с показателями больных с отрицательной реакцией на наличие антител к БМП достоверно повышены показатели соотношения концентраций иммуноглобулинов классов IgG/IgD ( $88,9 \pm 6,3$  и  $69,0 \pm 2,8$  мг/дл, соответственно) и IgM/IgD ( $15,5 \pm 1,5$  и  $10,9 \pm 0,9$  мг/дл, соответственно), но снижены показатели соотношения концентраций иммуноглобулинов IgA/IgG ( $0,076 \pm 0,006$  и  $0,115 \pm 0,006$  мг/дл, соответственно) и IgA/IgM ( $0,457 \pm 0,054$  и  $0,894 \pm 0,070$  мг/дл, соответственно).

На основании полученных данных мы пришли к выводу, что соотношения между концентрациями иммуноглобулинов классов IgG/IgD и IgA/IgG в сыворотке крови

больных с ИЗСД можно считать маркерами протекания аутоиммунного процесса в тканях почки.

При анализе изменений концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с разной степенью ДН достоверных различий выявить не удалось. Уровень IgG был максимальным при начальных стадиях ИЗСД (без выявленной ДН), составляя в среднем  $1408,3 \pm 91,4$  мг/дл, затем постепенно снижался до  $1217,5 \pm 280,6$  мг/дл, а уровень IgM имел тенденцию к повышению, достигая наибольших значений у больных с выраженной нефропатией. Поскольку в первичном иммунном ответе участвуют IgM, то при формировании и прогрессировании ДН может наблюдаться избыточная продукция антител именно этого класса. Во вторичном иммунном ответе большее значение имеют IgG, которые, связываясь с модифицированными липидами, способствуют образованию циркулирующих иммунных комплексов. При этом уровень антител класса Ig G в сыворотке может снижаться [58, 59]. Уровни иммуноглобулинов IgA и IgD практически не изменялись при прогрессировании ДН.

Таким образом, результаты собственных исследований и данные литературы позволяют утверждать, что антитела к почечным структурам так же, как и другие антитела, способны участвовать в образовании циркулирующих иммунных комплексов, а, кроме того, обладая потенциальной собственной нефротоксичностью, могут оказывать непосредственное повреждающее воздействие.

Как известно из данных литературы, поврежденный нефрон не способен эффективно элиминировать оседающие в его структурах молекулы, которые также обладают антигенными свойствами. Формируются "имплантированные" антигены, участвующие в локальном образовании иммунных комплексов. В результате многофакторного повреждения структур почки в кровотоке выделяются специфические почечные антигены, которые, в свою очередь, активизируют образование направленных к ним антител и специфическую клеточную сенсibilизацию. В итоге, поддерживается непрерывность и усугубление патологических процессов в почке. Введение инсулина служит дополнительным фактором, активизирующим все перечисленные механизмы повреждения [59].

Участие иммунного механизма в формировании поражения почек при СД I типа, по-видимому, проявляется в более ранние сроки, чем при СД II типа, поскольку манифестации СД I типа присуща иммунная, а затем и аутоиммунная агрессия, направленная на островковый аппарат поджелудочной железы. С нарастанием метаболических нарушений, решающую роль начинают играть аутоиммунные реакции, так как измененные структуры органов становятся аутоантигенами. Сложность и многогранность изменений в иммунной системе при ДН диктуют необходимость дальнейшего изучения механизмов иммунного повреждения почек, выработки четких лабораторных дифференциально-диагностических маркеров.

Итак, ДН представляет собой стадийно развивающийся патологический процесс, в основе развития которого лежит, прежде всего, длительно существующая декомпенсация СД у генетически предрасположенных лиц, в формировании которого принимают участие разнообразные метаболические, гемодинамические, морфофункциональные нарушения. Как нам представляется, гипергликемия и характерные для СД метаболические сдвиги являются тем первичным механизмом развития ДН, который приводит к "запуску" всех других звеньев патогенеза раннего осложнения диабета у предрасположенных лиц. Дальнейшее выяснение механизмов развития данного осложнения СД позволит разработать эффективные подходы к профилактике развития и прогрессирования поражения почек у больных СД.

## Литература

1. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диабетология. К., 1998. 319 с.
2. Тронько М. Д., Ефимов А. С., Кравченко В. І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. К., 1996. 152 с.
3. Mogensen C.E. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas (review) // Diabetologia. 1999, 42, 263-269.

4. Parving H.H. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment (review) // *Diabetologia*. 1998, **41**, 745-759.
5. Seaquist E.R., Goetz F.C., Rich S. et al. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy // *N.Engl.J.Med.* 1989, **320**, N18, 1161-1165.
6. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: Перспективы лечения (обзор) // *Тер. архив*. 1998, N 6, 70-73.
7. Брагарник М.Н. Функциональная морфология юктагломерулярного аппарата почек в динамике экспериментального сахарного диабета. Автореф. дис. канд. биол. наук. К., 1996. 24 с.
8. Osterby R., Banystad H.I., Nyberg G. et al. A quantitative ultrastructural study of juxtaglomerular arterioles in IDDM patients with micro and normoalbuminuria // *Diabetologia*. 1995, **38**, 1320-1327.
9. Зурнаджи Ю.Н., Козырицкий В.Г., Богданова Т.И. и др. Морфофункциональная оценка экспериментального сахарного диабета // *Эндокринология*. К.: Здоров'я, 1991, вып. **21**, 64-71.
10. Пальцев М.А., Пономарев А.Б., Севергина Э.С., Дюжева Т.Г. Иммуногистохимическая характеристика диабетической нефропатии при инсулинозависимом сахарном диабете (ИЗСД) // II Всерос. съезд эндокринологов. Челябинск, 1991, 144-145.
11. Walker J.D. Glomerular structure in type I (insulin dependent) diabetic patients with normo and microalbuminuria // *Kidney Int.* 1992, **41**, 741-748.
12. Сура В.В., Камаева О.И. Об участии иммунных механизмов в патогенезе диабетической нефропатии (обзор) // *Пробл. эндокринолог.* 1996, № 3, 42-47.
13. Салтыков Б.Б., Кауфман О.Я., Великов В.К. и др. Морфогенез диабетической микроангиопатии // *Пробл. эндокринолог.* 1991, № 7, 60-66.
14. Шестакова М.В., Дедов И.И. Современные подходы к профилактике и лечению диабетической нефропатии // *Тер. архив*. 1994, №6, 75-80.
15. Bucada R., Tracey K.J., Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes // *J.Clin. Invest.* 1991, **87**, 432-438.
16. Вербова Н.И., Лебедева Е.А. Роль гликозилированных продуктов метаболизма в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета (обзор) // *Пробл. эндокринолог.* 1997, № 4, 43-46.
17. Makita Z., Radoff S., Rayfield E.J. et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 1991, **325**, p. 836.
18. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications // *Diab. Care*. 1992, **15**, 1835-1856.
19. Kreisberg J.I. Hyperglycemia and microangiopathy. Direct regulation by glucose of macrovascular cells // *Lab. Invest.* 1992, **67**, 416-426.
20. Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group/ Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in Diabetes Control and Complications Trials // *Kidney Int.* 1995, **42**, 1703-1720.
21. Mogensen C.E., Andersen M.J. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes // *Diabetes*. 1993, **22**, 706-712.
22. Шестакова М.В., Дедов И.И., Воронцов А.В. и др. Перспективы лечения диабетической нефропатии // *Пробл. эндокринолог.* 1997, №3, 20-22.
23. Riser B.L., Cortes P., Zhao X., Bernstein J. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulates extracellular matrix formation in the rat // *J. Clin. Invest.* 1992, **90**, 1932-1943.
24. Шестакова М.В., Неверов Н.И., Дедов И.И. Роль внутриклубочковой гипертензии и липидов в развитии диабетической нефропатии // *Тер. архив*. 1993, **65**, № 6, 61-65.
25. Cammelgaard J., Krandsen M. Effects of octreotide and insulin on manifest renal and glomerular hypertrophy and urinary albumin excretion in long term experimental diabetes in rats // *Diabetologia*. 1995, **22**, 333-337.
26. Mahadevan P., Larkins R.G., Frazer J.R.E. et al. Increased hyaluronan production in the glomeruli from diabetic rats: a link between glucose-induced prostaglandin production and reduced sulphated proteoglycan // *Diabetologia*. 1995, **38**, 298-305.

27. Viberti G.C., Walker J.D., Bilous K.W. Diabetic nephropathy (review) // International Textbook of Diabetes Mellitus. K.G.H.M. Alberti (ed.). Chichester: John Wiley. 1992, **2**, 1267-1328.
28. Marks J. B., Raskin P. Nephropathy and hypertension in diabetes (review) // Brain Res. 1998, **82**, № 4, 877-907.
29. Parving H. H., Jacobsen P., Rossing K. et al. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy // Kidney Int. 1996, **49**, 1778.
30. Takao S., Masao I., Kcishi A. et al. Efficacy and safety of amlodipine in hypertensive patients with renal dysfunction // Clin. Cardiol. 1994, **17**, 317-324.
31. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Bain R. P. et al. For the collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // N.Engl. J. Med. 1993, **329**, 1415-1462.
32. Ljues L. D., Hansiker L. L., Bein R. P. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetes nephropathy // N. Engl. J. Med. 1993, **329**, 1456-1462.
33. Crepaldi C. Q., Defferari G. For the Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM: Effects of lisinopril and nifedipin on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure // Diab. Care 1998, **21**, p. 104.
34. Шестакова М.В., Дедов И.И., Неверов Н.И. Гиперлипидемия как фактор развития и прогрессирования диабетической нефропатии // Пробл. эндокринолог. 1993, №5, 7-14.
35. Murata T., Nagai R., Ischibaschi T. et al. The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas // Diabetologia. 1997, **40**, 764-769.
36. Krolewski A.S., Warram J.H., Christlieb A.R. Hypercholesterolemia - A determination of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy //Kidney Int. 1994, **45**, №1, 125-131.
37. Lamm K.S., Cheng J.K., Janus E.D. et al. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy // Diabetologia. 1995, **38**, 604-609.
38. Duell P.B., Oram J.F., Bierman E.L. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impairment HDL receptor-mediated cholesterol efflux // Diabetes. 1991, **40**, 377-384.
39. Мозговая М.Е., Шестакова М.В. Роль  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  - противотранспорта в патогенезе диабетической нефропатии (обзор) // Тер. архив. 1994, **66**, № 10, 25 - 26.
40. Koren W., Koldanov R., Pronin V.S. et al. Enhanced erythrocyte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange predicts diabetic nephropathy in patients with IDDM // Diabetologia. 1998, **41**, 201-205.
41. Trevisan R., Li L.M., Messeni J. et al.  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiport activity and cell growth in cultured skin fibroblasts of IDDM patients with nephropathy // Diabetes. 1992, **41**, 1239-1246.
42. Stern M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease // Metabol. Clin. Experim. 1995, **44**, № 9, 3-7.
43. Feldt-Rasmussen B., Mathiesen E. R., Jensen T. et al. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I (insulin-dependent) diabetic patients: An update of the Steno studies // Diabetologia. 1991, **34**, 160 - 164.
44. Brenner B.M., Anderson S. The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease // J. cardiovasc. Pharmacol. 1992, **19**, №6, 1-7.
45. Deckert T., Kofoed-Enevoldsen A., Borch-Johansen K. et al. Microalbuminuria implication for micro- and macrovascular disease // Diab. Care. 1992, **9**, 1181 -1191.
46. Ono J., Umeda F., Kunisaki M. et al. Effect of high glucose concentrations on prostacyclin stimulating factor mRNA expression in cultured aortic smooth muscle cells // Diabetologia. 1998, **41**, 131 -140.
47. Haitoglou C.S., Tsilibary E.C., Brownlee M., Charonis A.S. Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin I type IV collagen // J. Biol. Chem. 1992, **267**, 12404-12407.
48. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В. Гиперфилтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. архив. 1992, № 6, 10-16.
49. Севергина Э.С., Пономарев А.Б., Дюшева Т.Г. и др. Диабетический гломерулосклероз - пролонгированная стадия диабетической гломерулопатии (обзор) // Арх. патол. 1994, **56**, № 4, 50-55.
50. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Сура В.В. Показатели клеточного иммунитета при диабетической нефропатии // Тер. архив. 1991, **63**, №6, 55-58.

51. Baynes I.W. Role of oxidative stress in development of diabetic complications // *Diabetes*. 1992, **40**, 405-412.
52. Ohmuro H., Tomino Y., Tsushima Y. et al. Elevation of serum IgA<sub>1</sub> levels in patients with diabetic nephropathy // *Nephron*. 1993, **63**, N 3, 355.
53. Галенок В.А., Жук Е.А. Маркеры аутоиммунного процесса при инсулинзависимом сахарном диабете // *Пробл. эндокринолог.* 1997, **43**, №3, 13-16.
54. Hayashi Y., Makino H., Shikata K. Et al. Increased concentrations of the basement membrane component type IV collagen in sera and urine of diabetics // *J. Diabet. Complications*. 1991, **5**, N 2-3, 195-196.
55. Kim Y., Kleppel M.M., Butkowski R. et al. Differential expression of basement membrane collagen chains in diabetic nephropathy // *Am. J. Pathol.* 1991, **138**, N 2, 413-420.
56. Forsblom C.M., Groop P.H., Ekstrand A. et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM // *Diab. Care*. 1998, **21**, N 11, 1932-1938.
57. Galtier-Dereure F., Biron C., Vies M., et al. Vascular complications of diabetes mellitus: what role for phospholipid-binding antibodies? // *Lupus*. 1998, **7**, N 7, 469-474.
58. Галенок В.А., Жук Е.А. Иммуногенетические аспекты патогенеза диабетических ангиопатий // *Тер. архив*. 1998, № 10, 5-10.
59. Rodriguez-Segade S., Camina M.F., Carnero A. et al. High serum IgA concentrations in patients with diabetes mellitus: agewise distribution and relation to chronic complications // *Clin. Chem*. 1996, **42**, N 7, 1064-1067.

**Сучасні уявлення про механізми розвитку діабетичної нефропатії (огляд літератури і власні дані)**

А.С. Єфімов, Б.М. Маньковський, Д.Ч. Таджієва

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 254114 Київ, Україна*

Узагальнені результати вивчення патогенетичних механізмів розвитку діабетичної нефропатії при цукровому діабеті I та II типів за останні 10 років. Наводяться дані епідеміологічних, експериментальних та клінічних досліджень. Особлива увага приділена зв'язку між спадково-генетичними чинниками та морфофункціональними змінами тканин нирок. Окремо розглядаються імунологічні аспекти розвитку діабетичної нефропатії при обговоренні власних даних.

**Modern ideas about the mechanisms of developing diabetic nephropathy (literature review and own findings)**

A.S. Yefimov, B.N. Mankovsky, D.Ch. Tadzhiyeva

*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine*

The results of studying the pathogenetic mechanisms in the development of diabetic nephropathy in type 1 and type 2 diabetes mellitus for the last 10 years were summarized. The findings of epidemiologic, experimental and clinical examinations are cited. A particular attention was given to the connection between the hereditary-genetic factor and morphofunctional changes in the renal tissue. The immunologic aspects in the development of diabetic nephropathy are separately examined when discussing own findings.

## ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

О.О.Сергієнко, А.М.Урбанович, Ю.Я.Кривко, Ю.О.Маркевич

Львівський державний медичний університет, 290010 Львів, Україна

В статті детально проаналізовані сучасні погляди на етіологію та патогенез діабетичної полінейропатії, розглянуто нові напрямки та підходи до її симптоматичного та патогенетичного лікування. Одне з чільних місць в патогенезі периферичної нейропатії надається вільнорадикальному стресу. Ми проаналізували ефективність  $\alpha$ -ліпоевої кислоти (внутрішньовенні інфузії "Берлітіону" 300 мг двічі за добу) у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет. Показано, що  $\alpha$ -ліпоева кислота - високоефективний засіб у лікуванні діабетичної периферичної нейропатії, який проявляє виражений гіполіпідемічний ефект, має антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості, сприяє відновленню периферичної чутливості, зменшенню болю і парестезій, поліпшує загальний стан хворих.

*Ключові слова:* цукровий діабет, діабетична полінейропатія,  $\alpha$ -ліпоева кислота, лікування, антиоксиданти, ліпідний обмін.

Діабетична нейропатія є досить частим ускладненням цукрового діабету, яке суттєво погіршує стан хворого та перебіг захворювання. Розрізняють фокальні або мультифокальні форми полінейропатії, а також симетричну нейропатію (класичну периферичну полінейропатію), яка майже завжди поєднується із автономною нейропатією. Найбільш типовим ураженням нервової системи при цукровому діабеті є периферична нейропатія, яка зустрічається у 60% хворих. Діабетична периферична нейропатія (ДПН) - це наявність симптомів та/або ознак дисфункції периферичних нервів при цукровому діабеті, якщо виключені всі інші можливі причини [1-3].

У патогенезі дистальної хронічної сенсорної/моторної діабетичної нейропатії значне місце відводиться ішемії. Зокрема, моделювання діабетичної нейропатії у щурів супроводжується зменшенням капілярного кровоплину і кисневого потенціалу в нервах. Це підтверджують результати досліджень, які показали, що в умовах гіпоксії у щурів розвиваються електрофізіологічні і морфологічні порушення, подібні змінам, які спостерігаються при моделюванні діабету [4-6]. У хворих на цукровий діабет виявлені органічні зміни капілярів периферичних нервів, причому ступінь ендоневральних порушень корелював із тяжкістю перебігу нейропатії. Дослідженнями *in vivo* встановлено зменшення кисневого потенціалу в нервовій тканині, наявність епіневральних порушень, включаючи розвиток артеріо-венозного шунтування, та виявлено патологічні зміни в нервах при проведенні флуоресцентної ангіографії, що також свідчить про важливість порушень кровоплину в патогенезі діабетичної нейропатії. Наявність значних змін в мікроциркуляторному руслі периферичних нервів у хворих із діабетичною нейропатією також свідчить про значення судинного чинника в патогенезі дистальної симетричної нейропатії [7-10]. Результати цих досліджень стали основою для проведення експериментальних і клінічних досліджень, скерованих на виявлення можливості впливу низки фармакологічних агентів на нейроваскулярну функцію та посилення кровоплину в нервовій тканині.

На сьогодні накопичується все більше доказів на користь того, що вільнорадикальний стрес займає одне із провідних місць у патогенетичних механізмах розвитку діабетичної нейропатії. Зокрема, гіперглікемія сприяє порушенню метаболізму  $\omega$ -6 жирних кислот, що супроводжується активізацією поліолового шляху обміну глюкози, її аутооксидацією, посиленням неферментативного глікозилювання і, кінець кінцем, посиленням оксидативного стресу. Активізація оксидативного стресу, порушення метаболізму  $\omega$ -6 жирних кислот обумовлює збільшення продукції ендотеліну I, ангіотензину II, пригнічення активності NO-

синтетази, продукції простагландину I<sub>2</sub> і сприяє дисфункції ендотелію, що, в свою чергу, призводить до посилення вазоконстрикції та розвитку артеріо-венозного шунтування. Ці процеси посилюються також під впливом екзогенного інсуліну. Наступним етапом є зменшення кровоплину в капілярах і насичення ендоневральної тканини киснем, що спричиняє потовщення базальної мембрани. Це сприяє реперфузійній ішемії і, що найголовніше, дисфункції нервів із пригніченням проведення імпульсу по нервових волокнах та здатності до регенерації. Оксидативний стрес, реперфузійна ішемія та дисфункція нервів розглядаються як основні причини пошкодження структури і функції аксонів та клітин Шванна, розвитку автономної нейропатії [11, 12].

Одними із основних шляхів зниження розвитку діабетичних ускладнень, в тому числі нейропатії при інсулінозалежному (ІЗЦД) та інсулінонезалежному цукровому діабеті (ІНЦД), є корекція специфічних метаболічних порушень - гіперглікемії, гіперінсулінемії (ендо-, екзогенної), інсулінової резистентності, які ведуть до порушень метаболізму міоїнозитолу, активізації сорбітолового шляху, посилення неферментативного глікозилювання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на тлі порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних та інших властивостей крові [13]. З цією метою проводяться наступні лікувально-профілактичні заходи: оптимізація глікемічного контролю, патогенетичне лікування, симптоматичне лікування (зняття болю), немедикаментозне лікування.

Досягнення стану майже нормоглікемії визнається як первинна мета у попередженні діабетичної нейропатії. Однак у більшості хворих з наявністю функціонально-органічних стадій діабетичної периферичної нейропатії необхідно проводити фармакотерапію з метою зняття болю і, відповідно, підтримання якості життя. Використовують антисудомні препарати і такі, що блокують швидкі натрієві канали, капсаїцин, трициклічні антидепресанти, нестероїдні протизапальні засоби, нетрициклічні антидепресанти, селективні інгібітори повторного входження серотоніну [14,15]. Оскільки патогенетичні механізми діабетичної нейропатії остаточно не з'ясовані, більшість медикаментозних засобів скерована на зняття болю у хворих із клінічними формами діабетичної нейропатії (табл. 1).

Таблиця 1. Симптоматичне лікування діабетичної нейропатії (зняття болю)

| Групи препаратів                                      | Основні представники     |
|---|--------------------------|
| Антисудомні препарати                                 | Карбамазепін             |
| Препарати, які блокують швидкі натрієві канали        | Мексителін               |
| Капсаїцин   |                          |
| Трициклічні антидепресанти                            | Амітриптилін             |
| Нетрициклічні антидепресанти                          | Міансерин                |
| Нестероїдні протизапальні засоби                      | Ацетилсаліцилова кислота |
| Селективні інгібітори повторного входження серотоніну | Пароксетин               |

Аналіз результатів подвійно-сліпого, пересічного дослідження показав, що карбамазепін є ефективним засобом у лікуванні нейропатичного болю при цукровому діабеті. Лікування карбамазепіном починається з відносно невеликих доз (100 мг двічі на добу) із поступовим збільшенням до середніх терапевтичних доз (400 мг - 1 г на добу). В той же час деякі автори, засвідчивши позитивний ефект препарату у зменшенні інтенсивності болю при діабетичній нейропатії, не виявили жодних змін у поліпшенні провідності імпульсу по нервових волокнах. Окрім того, при використанні антисудомних препаратів досить часто розвиваються побічні ефекти: сонливість, запаморочення, шлунково-кишкові розлади, атаксія та ряд інших [16, 17],

що є причиною їх відміни. Необхідно зауважити, що використання антисудомних засобів у лікуванні нейропатичного болю при цукровому діабеті може розглядатись у випадках неефективності трициклічних антидепресантів, розвитку побічних ефектів, наявності застережень до їх використання.

Як свідчать результати рандомізованого, подвійно-сліпого дослідження, внутрішньовенна інфузія лідокаїну протягом 30-40 хв (5 мг/кг маси тіла) зменшувала інтенсивність нейропатичного болю при цукровому діабеті. Мексителін – близький структурний аналог лідокаїну і може використовуватись перорально. Призначення препарату у добовій дозі 10 мг/кг маси тіла супроводжується позитивною динамікою клінічних проявів діабетичної периферичної нейропатії. Однак, оскільки мова йде про антиаритмічні засоби, необхідно пам'ятати про можливість розвитку побічних ефектів, зокрема аритмій, запаморочення та інших, що значно звукує рекомендації до використання цих препаратів [15].

Капсаїцин – екстракт чилійського червоного перцю – проявляє знечулюючий ефект, ймовірно, шляхом стимуляції обміну больового нейротрансмітера – субстанції P із сенсорних нервових закінчень. В мультицентричному, подвійно-сліпому дослідженні встановлено, що місцева аплікація капсаїцину (0,075 %) виявилась ефективною у лікуванні нейропатичного болю. Однак необхідно зауважити, що аналогічний ефект виявлявся також і при використанні плацебо (позитивний ефект при використанні капсаїцину становив 69,5%, плацебо – 53,4 %). Призначення капсаїцину може супроводжуватись низкою побічних ефектів, зокрема відчуттям жару, розвитком еритеми, шкірних висипань, подразненням верхніх дихальних шляхів із появою кашлю, пчихання, розвитком дегенерації нервових волокон [18, 15].

Трициклічні антидепресанти здатні зменшувати нейропатичний біль, ймовірно, завдяки центральному механізму їх дії. В подвійному, плацебо-контрольованому дослідженні показано, що трициклічні антидепресанти є досить ефективними у лікуванні хворих на цукровий діабет із наявністю вираженого нейропатичного болю. Аналіз результатів пересічного, подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження іміпраміну виявив ефективність препарату у лікуванні нейропатичного болю, що, однак, не супроводжувалось змінами зі сторони нейрофізіологічних параметрів. Подібні результати отримано в іншому подвійно-сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні [20]. Іміпрамін виявився ефективним у 60 % обстежених пацієнтів, однак автори акцентують увагу, що 15 % хворих припинили вживання препарату внаслідок розвитку побічних ефектів. Початок дії іміпраміну спостерігається вже через одну добу, а максимальний терапевтичний ефект – при концентрації препарату в плазмі крові 400 – 500 пкмоль/л [19-21]. Аналіз результатів використання амітриптиліну для лікування нейропатичного болю у хворих на цукровий діабет дозволив зробити висновок, що ефективність анальгезії у зменшенні нейропатичного болю не залежить від функціонального стану центральної нервової системи [22]. Інші трициклічні антидепресанти, зокрема, дезипрамін, нортриптилін зменшують інтенсивність нейропатичного болю шляхом пригнічення перепоглинання норадреналіну. Проте необхідно зауважити, що ці препарати є менш ефективні, ніж іміпрамін [15].

Цілоком ймовірно, що зменшення інтенсивності нейропатичного болю у хворих на цукровий діабет при використанні трициклічних засобів не зумовлене їх антидепресивними властивостями. На підтвердження цього свідчать наступні положення: початок анальгезуючої дії трициклічних засобів спостерігається швидше, ніж їх антидепресивний ефект; ефективність цих препаратів не залежить від функціонального стану центральної нервової системи; ефективність лікування нейропатичного болю у хворих на цукровий діабет спостерігається при нижчих концентраціях препаратів в плазмі крові, ніж при лікуванні хворих із депресивними станами [19-21]. На жаль, трициклічні антидепресанти також мають побічні ефекти, які досить часто нівелюють позитивний результат від призначення цих препаратів і значно обмежують рекомендації до їх використання. Зокрема, це розвиток антихолінергічних ефектів (сухість у роті, затримка сечі, постуральна гіпотонія, особливо у хворих із автономною нейропатією; аритмії, імпотенція, зниження працездатності, сонливість).

Міансерин, нетрициклічний антидепресант, виявився ефективним у лікуванні нейропатичного болю діабетичного генезу. Однак аналіз результатів подвійно-сліпого, пересічного дослідження, з використанням в якості контролю плацебо та іміпраміну, піддає сумніву ці дані [19, 23].

На підставі клінічних та експериментальних досліджень встановлено, що нестероїдні протизапальні препарати мають позитивний ефект у лікуванні нейропатичного болю. Проте, як відомо, цим засобам притаманні деякі побічні і токсичні ефекти, особливо, стосовно травного тракту, функціонального стану печінки і нирок, що також значно обмежує їх використання у хворих на цукровий діабет. Крім цього, виражений нейропатичний біль, як правило, не знімається при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів, і в зв'язку з цим трициклічні антидепресанти залишаються, на сьогодні, препаратами вибору у лікуванні таких хворих [24, 15].

Селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну, зокрема пароксетин, виявляють позитивний ефект у лікуванні нейропатичного болю діабетичного генезу і краще переносяться, ніж трициклічні антидепресанти, але менш ефективні, ніж іміпрамін [25]. Раніше проводились дослідження впливу на перебіг нейропатичного болю клонідину, піридоксину, пентоксифіліну та інших засобів, що правда їх ефективність виявилась незначною [15, 26].

Цілком закономірно, що у певної частини хворих із наявністю хронічного діабетичного нейропатичного болю традиційна фармакотерапія виявляється неефективною. В такій ситуації методами вибору часто стають різні види немедикаментозного лікування: електростимуляція спинного мозку і черезшкірна електростимуляція периферичних нервів. Імплантація електричного стимулятора в грудний/поперековий епідуральний простір хворим із нейропатичним болем діабетичного генезу супроводжується значним зменшенням інтенсивності болю та поліпшенням толерантності до фізичних навантажень. Черезшкірна електрична стимуляція нервів рідко ефективна, оскільки діабетичний нейропатичний біль, як правило, симетричний і є результатом ураження декількох або багатьох нервів. Таким чином, навряд чи стимуляція окремого нерва виявиться ефективною у знятті нейропатичного болю [15, 27].

Патогенетичне лікування сформувалось на підставі сьогоденних уявлень щодо механізмів розвитку діабетичної нейропатії і включає використання інгібіторів альдозоредуктази; замісну терапію міоїнозитолом; використання аміногуанідину; замісну терапію факторами росту; використання вазодилітаторів; призначення  $\gamma$ -лінолевої кислоти, ацетил-L-карнітину; використання антиоксидантів і, в першу чергу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (табл. 2) [15, 28, 29].

Таблиця 2. Патогенетичне лікування діабетичної нейропатії

| Патогенетичні ланцюги ДПН   | Групи препаратів, представники  |
|---|---|
| Активізація поліолового шляху обміну глюкози, збільшення вмісту сорбітолу | Інгібітори альдозоредуктази (толрестат, сорбініл)   |
| Зменшення вмісту міоїнозитулу   | Замісна терапія міоїнозитолом   |
| Посилення неферментативного глікозилювання протеїнів                      | Аміногуанідин   |
| Порушення транспорту і вмісту факторів росту в нервах                     | Замісна терапія факторами росту   |
| Пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії                  | Вазодилітатори (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи $Ca^{2+}$ , норадренергічні антагоністи, аналоги простаноідів, деривати нікотинової кислоти, антагоністи ендотеліну I). |
| Порушення метаболізму жирних кислот                                       | $\gamma$ -лінолева кислота, ацетил-L-карнітин   |
| Активізація вільнорадикального стресу                                     | Антиоксиданти ( $\alpha$ -ліпоєва кислота)  |

Дослідження ефективності інгібіторів альдозоредуктази (ІАР) у лікуванні діабетичної нейропатії проводяться з 1982 р. Основні представники: поналрестат, толрестат, сорбініл, епарестат і золрестат. Проте, необхідно зауважити, що на сьогодні ні один з цих препаратів не запатентований у Великобританії і США. Результати експериментальних досліджень інгібіторів альдозоредуктази дозволили зробити багатообіцяючі висновки щодо можливості їх використання у лікуванні діабетичної нейропатії. Зокрема, встановлено, що ІАР попереджують розвиток порушень метаболізму в нервовій тканині (збільшення вмісту сорбітолу, фруктози, зменшення концентрації міоїнозиту), а також порушень нервової провідності. Сорбініл запобігав зменшенню вмісту міоїнозиту, пригніченню нервової провідності, активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази, розвитку патоморфологічних змін в сідничному нерві при моделюванні стрептозотоцинового діабету. Моделювання діабету, поряд із зниженням швидкості проведення імпульсу по нервових волокнах, супроводжується феноменом посилення опірності нервової тканини до ішемії. Використання поналрестату сприяло посиленню резистентності до ішемії в сідничному нерві у щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом. Таким чином, ІАР попереджують розвиток біохімічних і патоморфологічних змін в периферичних нервах при експериментальному цукровому діабеті, поліпшують швидкість нервової провідності [30, 31]. Сорбініл був першим препаратом із групи ІАР, який пройшов багатопланові клінічні випробування. Призначення сорбінілу (250 мг щоденно, протягом 9 тижнів) хворим на цукровий діабет із асимптоматичною діабетичною нейропатією супроводжувалось поліпшенням показників провідності, яке зникало при відміні препарату. Однак сорбініл виявився неефективним у хворих із клінічними стадіями діабетичної нейропатії, що, поряд із наявністю побічних ефектів, було причиною відмови від подальших клінічних досліджень препарату [32].

Призначення хворим на цукровий діабет епарестату (150 мг щоденно, протягом 12 тиж) супроводжувалось зменшенням болю в нижніх кінцівках, поліпшенням швидкості проведення нервового імпульсу, вібраційної чутливості. На жаль, результати інших досліджень не виявили ефективності цього препарату у лікуванні діабетичної нейропатії [33, 34]. Проведено декілька контрольованих досліджень поналрестату на клінічний перебіг діабетичної нейропатії, але отримані результати не дали підстав рекомендувати використання цього інгібітора альдозоредуктази для лікування хворих із діабетичною нейропатією. Окрім того, поналрестат, на відміну від інших інгібіторів альдозоредуктази, не проникає в нервову тканину у концентрації, достатній для пригнічення активності альдозоредуктази [35]. На сьогодні лише толрестат і, частково, епарестат проходять клінічні дослідження в лікуванні діабетичної нейропатії. Зопалрестат і зенарестат - інгібітори альдозоредуктази нової генерації - виявили помітну ефективність в експериментальних дослідженнях, однак на сьогодні недостатньо інформації про їх ефект у хворих на цукровий діабет [36].

Встановлено, що аміногуанідин поліпшує швидкість нервової провідності, посилює кровоплин в нервовій тканині, пригнічує утворення кінцевих продуктів глікозилювання, затримує появу і розвиток альбумінурії при експериментальному діабеті [37]. Отримані результати є багатообіцяючими, але потребують проведення подальших клінічних, плацебо-контрольованих досліджень.

Протягом минулих десятиліть ефективність ряду судинорозширюючих засобів на швидкість нервового кровоплину і функціональний стан периферичної нервової системи досліджувалася переважно в експерименті. Експериментальні та поодинокі клінічні дослідження свідчать на користь ролі вазодилаторів у поліпшенні швидкості нервового кровоплину, проте недостатньо інформації про вплив судинорозширюючих засобів на перебіг діабетичної нейропатії при проведенні клінічних, контрольованих, подвійно-сліпих досліджень [38, 39].

Цілком ймовірно, що при цукровому діабеті має місце блокування  $\Delta$ -6 десатурації лінолевої кислоти в дигомо- $\gamma$ -лінолсву, що є однією з причин посилення вазоконстрикції внаслідок збільшення синтезу тромбоксану  $\text{A}_2$  і пригнічення продукції простагландину  $\text{I}_2$ . Мембрани нейронів, в значній мірі, вміщують фосфоліпиди, які багаті ненасиченими жирними кислотами, включаючи дигомо- $\gamma$ -лінолсву і

арахідонову кислоти. Особливості жирнокислотного складу фосфоліпідів виявляють вплив на третинну і четвертинну структуру мембрани нерва, білкові структури, зокрема, рецептори, а також іонні канали, активність АТФаз. Окрім того, зміни в жирнокислотному складі фосфоліпідів впливають на сигнальні системи, які регулюють нейронну функцію і кровоплин в нервах. Вазоактивні простаноїди, метаболіти арахідонової і дигомо- $\gamma$ -лінолевої кислоти, зокрема, простагландини та інші ейкозаноїди, необхідні для забезпечення фізіологічного перебігу процесів нервової провідності і кровоплину. Призначення шурам із стрептозотоциновим діабетом  $\gamma$ -лінолевої кислоти супроводжується нормалізацією процесів десатурації лінолевої кислоти з одночасним посиленням швидкості нервової провідності, а також швидкості капілярного кровоплину. Оскільки  $\gamma$ -лінолева кислота є попередником вазоактивних метаболітів, зокрема простагліну  $I_2$ , цілком ймовірно, що встановлені зміни можуть бути опосередковані стимуляцією вазоактивних простаноїдів [11]. В результаті подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження встановлено, що призначення хворим із діабетичною нейропатією  $\gamma$ -лінолевої кислоти супроводжується позитивною динамікою клінічного перебігу захворювання, а також посиленням швидкості нервової провідності [11, 40].

Оскільки оксидативний стрес і порушення метаболізму w-6 жирних кислот є одними із основних причин розвитку діабетичної нейропатії, відповідно корекція цих патогенетичних ланцюгів повинна займати центральне місце у лікуванні та профілактиці діабетичної нейропатії. Оксидативний стрес посилюється при цукровому діабеті, що супроводжується активізацією вільнорадикального окислення, порушенням структурно-функціонального стану мікросудин і сприяє розвитку гіпоксії. Встановлено, що призначення фізіологічних антиоксидантів, включаючи  $\alpha$ -ліпоєву кислоту - потужний ліпофільний зв'язувач вільних радикалів, призводило до попередження нейроваскулярних порушень, пов'язаних з експериментальною діабетичною нейропатією, що забезпечує основу потенційного, патогенетично обгрунтованого, застосування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в клініці [41, 42].

Глутатіон, як вільно-радикальний очищувач, сприяє частковому попередженню розвитку нейропатії при експериментальному діабеті. Призначення шурам із стрептозотоциновим діабетом пробуколу не лише попереджує розвиток порушень процесів нервової провідності, але і посилює швидкість капілярного кровоплину і кисневого потенціалу [11,43]. В результаті аналізу 3-тижневого мультицентричного, подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження впливу внутрішньовенної інфузії 600 мг  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у 260 хворих на ІНЦД із наявністю клінічних форм діабетичної нейропатії встановлено значне поліпшення загального стану хворих, біохімічних та нейрофізіологічних показників [44]. Таким чином, одним із потенційних механізмів дії антиоксидантів може бути попередження або корекція нейроваскулярних дефектів.

Використовуючи метод тривалих навантажень, нами проведений аналіз ефективності препарату  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти "Берлітіону" (фірми "Berlin-Chemic", Німеччина) у 48 хворих на ІНЦД. Внутрішньовенні інфузії берлітіону (300 мг) проводили двічі на добу у 250 мл 0,9% ізотонічного розчину протягом 15 діб (включаючи вихідні дні). Берлітіон використовувався як монотерапія у комплексі з цукрознижуючими засобами.

У препаратах еритроцитарних мембран визначали активність ацетилхолінестерази (АХЕ), в еритроцитах - активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПО), вмісту малонового діальдегіду (МДА), осмотичну лабільність червоних кров'яних тілець, показники еритрограм, вміст натрію і калію; в плазмі крові - концентрацію загального холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїнів ( $\beta$ -ЛП), триацилгліцеридів (ТГ),  $\alpha$ -ліпопротеїнів ( $\alpha$ -ЛП). Агрегацію тромбоцитів визначали за допомогою агрегометра НПФ "Биола" (Росія). Клінічні та лабораторні обстеження проводили до, під час та після проведеного курсу лікування.

В результаті проведеного лікування встановлено, що у більшості пацієнтів спостерігалось зменшення і/або зникнення болю, парестезій, глибини і площі рани, частоти судом м'язів, поліпшення і/або відновлення тактильної, вібраційної і

температурної чутливості. Аналіз динаміки неврологічних розладів і трофічних порушень на стопах виявив суттєве зменшення парестезій ( $P < 0,001$ ), болю ( $P < 0,001$ ), печії ( $P < 0,05$ ), слабості ( $P < 0,05$ ); суттєве поліпшення перебігу виразкового процесу, зокрема, значне зменшення глибини ( $P < 0,01$ ) і площі рани ( $P < 0,001$ ), більш швидке загоєння трофічних виразок.

За результатами біохімічних досліджень встановлено, що у хворих на цукровий діабет із ДПН спостерігається збільшення вмісту загального холестерину, ліпопротеїнів низької густини, триацилгліцеридів, пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту, збільшення вмісту МДА в еритроцитах, що призводить до посилення процесів перекисного окислення ліпідів і свідчить про активізацію оксидативного стресу.

Час гемолізу еритроцитів, вміст їх високостійких форм і осмотична лабільність збільшуються, а вміст низькостійких форм червоних кров'яних тілець має тенденцію до зменшення. Спостерігається посилення активності АХЕ в мембранах еритроцитів, посилення першої фази агрегації тромбоцитів з одночасним пригніченням періоду інертності тромбоцитів (лаг-періоду) до індуктора (тромбіну). Це свідчить про зменшення стійкості та порушення стабільності ліпідного бішару, перебудову та посилення проникності мембран еритроцитів в умовах хронічної гіперглікемії. Під час та після проведеного курсу внутрішньовенної інфузії  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти спостерігається достовірне зменшення вмісту загального холестерину і, особливо, ТГ,  $\beta$ -ліпопротеїнів, МДА, зростання активності СОД і каталази. Одночасно зменшуються показники агрегації тромбоцитів, активність ацетилхолінестерази в мембранах еритроцитів, спостерігається зменшення осмотичної лабільності еритроцитів. Для оцінки ефективності лікування ми використовували 5-ти бальну шкалу [44]. За оцінками пацієнтів, ефективність проведеного курсу лікування берлітіоном становила: дуже добра - 42%, добра - 53% і задовільна - 5%.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що берлітіон ( $\alpha$ -ліпоєва кислота) є високоефективним препаратом у лікуванні діабетичної периферичної полінейропатії, який зумовлює гіполіпідемічний ефект, має антиоксидантні і мембраностабілізуючі властивості. Призначення берлітіону сприяє відновленню больової, температурної, вібраційної і тактильної чутливості, зменшенню болю, парестезій, площі і глибини трофічних виразок; поліпшує загальний стан хворих. Берлітіон виявляє гіполіпідемічний ефект і зменшує показники перекисного окислення ліпідів. Одночасно спостерігається посилення активності супероксиддисмутази, зменшення кислотної стійкості і осмотичної лабільності еритроцитів; нормалізація активності ацетилхолінестерази в мембранах еритроцитів, що свідчить про посилення антиоксидантного захисту, стабілізацію ліпідного бішару мембран еритроцитів і нормалізацію їх проникності. Препарат сприяє збільшенню періоду інертності тромбоцитів і пригніченню першої фази їх агрегації, що свідчить про зменшення гіперактивного стану тромбоцитів.

Механізм дії  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти остаточно не з'ясований, проте необхідно розглянути принаймні дві гіпотези. По-перше, встановлено, що  $\alpha$ -ліпоєва кислота спричиняє феномен дозозалежного розростання відростків культивованих клітин нейробластами. Зміни у плинності мембрани, що опосередковані через сульфгідрильні групи  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, вважаються причиною цього ефекту. Це підтверджують наступні результати досліджень [44-47]:

- експериментальна нейропатія, індукована акриламідом, супроводжується значним пригніченням вищевказаного феномену розростання;

- становлення і прогресування експериментальної дистальної нейропатії, багато в чому, зумовлене зменшенням в аксонах вмісту речовин, що мають сульфгідрильні групи (зокрема глутатіону);

- $\alpha$ -ліпоєва кислота як *in vivo*, так і *in vitro* сприяє посиленню процесів спонтанного розростання і поліпшенню структурно-функціонального стану мембран нервових закінчень;

- призначення  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти стимулює регенерацію нервових закінчень при частковій денервації, а також при експериментальній нейропатії, індукованій

гексакарбоном.

Другим, і напевно, найбільш достовірним механізмом є здатність  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти діяти як радикальний зв'язувач ("очишувач"). На користь цього припущення свідчать наступні результати експериментальних та клінічних досліджень [48-51]:

- антиоксидантна (очисна, "зв'язуюча") активність у хворих на ІНЦД пригнічена;
- збільшення вмісту вільних радикалів з одночасним порушенням показників гемостазу, пов'язаних з ушкодженням ендотелія, спостерігається у хворих на ІНЦД із наявністю мікроальбумінурії;

- моделювання діабетичної нейропатії супроводжується аналогічними змінами в сідничному нерві;

- глутатіон, пробукол,  $\alpha$ -токоферол і  $\alpha$ -ліпоєва кислота запобігають пригніченню моторної і сенсорної нервової провідності, порушенню мікроциркуляції в нервовій тканині при експериментальній діабетичній нейропатії. Ліпофільні вільно-радикальні зв'язувачі ("очишувачі") такі як  $\alpha$ -ліпоєва кислота або пробукол ефективніші, ніж гідрофільні, зокрема, глутатіон;

- $\alpha$ -ліпоєва кислота сприяє дозозалежній нормалізації швидкості проведення нервового імпульсу, кровоплину в капілярах нервової тканини, а також збільшенню вмісту глутатіону при експериментальній діабетичній нейропатії. Отримані результати свідчать про те, що одним із найбільш ймовірних механізмів поліпшення нейро-васкулярних показників є посилення вільнорадикально-зв'язуючої активності.

Одним із механізмів зменшення кровоплину в периферичних нервах є інгібуєчий вплив супероксид-аніону на активність NO-синтетази, яка значно пригнічена в умовах хронічної гіперглікемії при експериментальному цукровому діабеті [44].

$\alpha$ -Ліпоєва кислота запобігає пригніченню активності NO-синтетази і, таким чином, сприяє зменшенню негативних наслідків оксидативного стресу. Підтвердження цієї гіпотези потребує проведення довготривалих досліджень з призначенням  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти з метою відповіді на запитання: чи спостережуване полегшення неврологічних симптомів, позитивна динаміка біохімічних параметрів супроводжується довготривалими змінами об'єктивних нейрофізіологічних параметрів.

## Література

1. Боднар П.М., Приступок О.М., Щербак О.В. та ін. Практична ендокринологія. К., 1995. 292 с.
2. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). М.: Медицина, 1981. 296 с.
3. Tattersal R.B. Pathophysiology and epidemiology of diabetes // A.J.M. Boulton (ed.). Diabetic neuropathy. Carnforth, 1997, 1 - 20.
4. Tesfaye S., Malik R., Ward J.D. Vascular factors in diabetic neuropathy // Diabetologia. 1994, 37, 847 - 854.
5. Tuck R.R., Schmelzer J.D., Low P.A. Endoneural blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy // Brain. 1984, 107, 935 - 950.
6. Benstead T.J., Dyck P.J., Low P. Chronic hypoxia induced selective maldevelopment of peripheral myelin in rat // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1988, 47, 599 - 608.
7. Malik R.A., Tesfaye S., Thompson S.D. et al. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy // Diabetologia. 1993, 36, 454 - 459.
8. Malik R.A., Tesfaye S., Thompson S.D. et al. Transperineurial capillary abnormalities in the sural nerve of patients with diabetic neuropathy // Microvasc. Res. 1994, 48, 236 - 245.
9. Tesfaye S., Harris N., Jakubowski J.J. et al. Impaired blood flow and arterio-venous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography // Diabetologia. 1993, 36, 1266 - 1274.
10. Tesfaye S., Malik R., Harris N. et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) // Diabetologia. 1996, 39, 329 - 335.

11. Cameron N.E., Cotter M.A. The aetiopathogenesis of diabetic neuropathy: vascular theories // A.J.M.Boulton (ed.). *Diabetic neuropathy*. Carnforth, 1997, 121 - 146.
12. Cotter M.A., Cameron N.E. The aetiopathogenesis of diabetic neuropathy: metabolic theories // *Ibid.*, 97 - 120.
13. Єфімов А.С., Сергієнко О.О. *Діабетичні макроангіопатії*. К., 1994. 128 с.
14. Boulton A.J.M. Late sequelae of diabetic neuropathy // A.J.M.Boulton (ed.). *Diabetic neuropathy*. Carnforth, 1997, 63 - 66.
15. Tesfaye S., Price D.E. Therapeutic approaches in diabetic neuropathy and neuropathic pain // *Ibid.*, 159 - 182.
16. Rull J.A., Quibrera R., Gonzales-Millan H., Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegrenol) // *Diabetologia*. 1969, **5**, 215 - 218.
17. Chakrabarti A.K., Samantary S.K. Diabetic peripheral neuropathy: nerve conduction studies before, during and after carbamazepine therapy // *Aust. N. Z. J.* 1976, **6**, 562-565.
18. Capsaicin Study Group. The effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy // *Diab. Care*. 1992, **15**, 159 - 165.
19. Young R.J., Clarke B.F. Pain relief in diabetic neuropathy: the effectiveness of imipramine and related drugs // *Diab. Med.* 1985, **2**, 363 - 366.
20. Kvinesdal B., Molin J., Froland A., Gram L.F. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy // *JAMA*. 1984, **251**, 1727 - 1730.
21. Sindrup S.H., Gram L.F., Skjold T. et al. Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990, **47**, 509 - 515.
22. Max M.B., Culnane M., Schafer S.C. et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood // *Neurology*. 1987, **37**, 598 - 596.
23. Sindrup S.H., Tuxen C., Gram L.F., et al. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992, **43**, 251 - 255.
24. Brooks P.J., Francisco G.E. Drug therapy of diabetic neuropathy // *Pharmacology*. 1992, **9**, 257 - 274.
25. Sindrup S.H., Grodum E., Gram L.F., Beck-Nielsen H. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms // *Ther. Drug. Monit.* 1991, **13**, 408 - 414.
26. Cohen S.M., Mathews T. Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy // *Angiology*. 1991, **42**, 741 - 746.
27. Thorsteinsson G. Management of painful diabetic neuropathy // *JAMA*. 1977, **238**, 2697.
28. Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobin D.H., Tritschler H.J. Effects of  $\alpha$ -lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids // *Diabetologia*. 1998, **41**, 390-399.
29. Horrobin D.F. Gamma-linoleic acid in the treatment of diabetic neuropathy // A.J.M.Boulton (ed.). *Diabetic neuropathy*. Carnforth, 1997, 183 - 196.
30. Greene D.A., Lattimer S.A. Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve relationship of polyol (sorbitol) pathway inhibition to a myo-inositol-mediated defect in sodium-potassium ATPase activity // *Diabetes*. 1984, **33**, 712 - 716.
31. Carrington A.L., Ettliger C.B., Tomlinson D.R. Increased resistance to hypoxic conduction block in sciatic nerves of diabetic rats: effects of extracellular glucose concentrations and of aldose reductase inhibition // *J. Diab. Complicat.* 1994, **7**, 33 - 39.
32. Jennigs P.E., Nightingale S., Le Gluen C. et al. Prolonged aldose reductase inhibition in chronic peripheral diabetic neuropathy: effects on microangiopathy // *Diab. Med.* 1990, **7**, 63 - 68.
33. Goto Y., Hotta N., Shigeta Y. et al. Effects of an aldose reductase inhibitor, eparestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double blind study // *Biomed. Pharmacother.* 1995, **49**, 269 - 277.
34. Steele J.W., Faulds F., Goa K.L. Eparestat. A review of its pharmacology and therapeutic potential in late-onset complications of diabetes mellitus // *Drugs Aging*. 1993, **3**, 532 - 555.
35. Krentz A.J., Honisberger L., Ellis S.H. et al. A 12 month randomized controlled study of the aldose reductase inhibitor ponalrestat in patients with chronic symptomatic diabetes neuropathy // *Diab. Med.* 1992, **9**, 463 - 468.

36. Tanaka Y., Shimojyo H., Hata T. et al. Toxicokinetics of zenarestat, an aldose reductase inhibitor, in animals and man // *Xenobiotica*. 1994, **24**, 461 - 471.
37. Edelstein D., Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine // *Diabetes*. 1992, **41**, 26 - 29.
38. Maxfield E.K., Cameron N.E., Cotter M.A., Dines K.C. Angiotensin II receptor blockade improves nerve function, modulated nerve blood flow and stimulates endoneurial angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia*. 1993, **36**, 1230 - 1236.
39. Rcja A., Tesfaye S., Harris N., Ward J.D. Improvement in nerve conduction and quantitative sensory tests after treatment with lisinopril // *Diabetic Med*. 1995, **12**, 307 - 309.
40. Horrobin D.F., Carmichael H.A. Essential fatty acids in relation to diabetes // D.F. Horrobin (ed.). *Treatment of diabetic neuropathy: a new approach*. Churchill Livingstone, 1992, 21 - 40.
41. Woeff S.P. Diabetes mellitus and free radicals // *Br. Med. Bull*. 1993, **49**, 642 - 652.
42. Nagamatsu M., Niscander K.K. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 1995, **18**, 1160-1167.
43. Bravenboer B., Kappelle A.C., Hamers F.P.T. et al. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetologia*. 1992, **35**, 813 - 817.
44. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with anti-oxidant  $\alpha$ -lipoic acid // *Diabetologia*. 1995, **38**, 1425-1433.
45. Altenkirch H., Stoltenburg-Didinger G., Wagner H.M. et al. Effects of lipoic acid in hexacarbon-induced neuropathy // *Neurotoxicol. Teratol*. 1990, **12**, 619-622.
46. Dimpfel W., Spuger M., Pierau F.-K. Thioctic acid induced dose-dependent sprouting of neurites in cultured rat neuroblastoma cells // *Dev. Pharmacol. Ther*. 1990, **14**, 193-199.
47. Kemplay S., Martin P., Wilson S. The effect of thioctic acid on motor nerve terminals in acrylamide-poisoned rats // *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 1988, **14**, 275-288.
48. Bravenboer B., Kappelle A.C., Hamers F.P.T. et al. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-induced diabetic rat // *Diabetologia*. 1992, **35**, 813-817.
49. Collier A., Rumley A.N., Rumley A.G. et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria // *Diabetes*. 1992, **41**, 909-913.
50. Nickander K.K., Schmelzer J.D., Rohwer D.A., Low P.A. Effect of  $\alpha$ -tocopherol deficiency on indexes of oxidative stress in normal and diabetic peripheral nerve // *J. Neurol. Sci*. 1994, **126**, 6-14.
51. Yoshida K., Hirokawa J., Tagami S. et al. Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: regulation of glutathione synthesis and efflux // *Diabetologia*. 1995, **132**, 201-210.

#### **Лечение диабетической периферической полинейропатии (обзор литературы и собственные наблюдения)**

А.А.Сергиенко, А.М.Урбанович, Ю.Я.Кривко, Ю.А.Маркевич

*Львовский государственный медицинский университет, 290010 Львов, Украина*

В представленной статье проанализированы современные данные об особенностях патогенеза диабетической полинейропатии, рассмотрены основные направления и подходы к ее патогенетическому и симптоматическому лечению. В настоящее время, свободнорадикальному стрессу отводится одна из главных ролей в патогенетических механизмах диабетической нейропатии. Используя метод длительных нагрузок, нами проведен анализ эффективности  $\alpha$ -липоевой кислоты (внутривенные инфузии препарата "Берлитион" 300 мг дважды в день) у больных сахарным диабетом. Показано, что  $\alpha$ -липоевая кислота является высокоэффективным средством в лечении диабетической периферической полинейропатии. Берлитион имеет выраженный гиполипидемический эффект, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, уменьшает боль и парестезии, улучшает периферическую чувствительность и общее состояние больных.

### **Treatment of diabetic peripheral polyneuropathy (a review and own results)**

A.A.Serhiyenko, A.M.Urbanovich, Y.Y.Krivko, Y.O.Markevich

*Lviv State Medical University, 290010 Lviv, Ukraine*

The modern looks on aetiology and pathogenesis of diabetic polyneuropathy are analysed in this article. Also, new directions and approaches to its symptomatic and pathogenetic treatment are considered. Pathogenesis of peripheral neuropathy in diabetic patients has not yet been determined. But, free-radical stress is considered to play one of the main roles in this process. Using the method of long-term loadings we have analysed the effectiveness of  $\alpha$ -lipoic acid treatment (i/v "Berlithion" infusion, 300 mg twice a day) in NIDDM patients. These investigations show that  $\alpha$ -lipoic acid is a high-effective remedy in diabetic peripheral therapy and has a marked hypolipidemic effect, antioxydant and membrane-stabilizing qualities, attenuates pain and paresthesia, improves peripheral sensitivity and patients' condition.

## СИСТЕМИ ГІПОФІЗ-ЯЄЧНИКИ ТА ГІПОФІЗ-ЩИТОВИДНА ЗАЛОЗА У ХВОРИХ З КЛІМАКТЕРИЧНИМ СИНДРОМОМ І З МІОМОЮ МАТКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ДАНІ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ)

Г.Ч.Таджієва, С.С.Леуш

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шутика, 252086 Київ, Україна

У огляді узагальнені епідеміологічні дані про частоту клімактеричного синдрому і міоми матки у жінок Західної Європи та України, проаналізовані зміни рівня гормонів систем гіпофіз-яєчники та гіпофіз-щитовидна залоза у жінок в пре-, пери- і постменопаузі з фізіологічним перебігом клімактерію і у жінок з міомою матки. Обговорюються можливі патогенетичні механізми поєднання вказаних захворювань репродуктивної системи з патологією щитовидної залози.

**Ключові слова:** гіпофізарно-яєчничкова система, гіпофізарно-тиреоїдна система, клімактеричний синдром, міома матки, поєднана патологія.

В останні десятиріччя відмічається прогресуюче збільшення середньої тривалості життя жінки. Зважаючи на те, що клімактеричний період співпадає з періодом найбільшої соціальної і професійної активності жінки, вивчення фізіологічного і патологічного перебігу клімаксу викликає підвищений інтерес учених не лише з медичної, але й з соціальної точки зору. В клімактеричному періоді під впливом тих чи інших несприятливих факторів може виникати патологічний стан - клімактеричний синдром (КС), частота якого в країнах Європи досить висока, хоча в різних регіонах має суттєві відмінності (від 7,5% на півдні Європи до 34% на півночі) [1]. У відповідності з даними ВООЗ, до 2015 року 46% жіночого населення світу будуть складати жінки старші 45 років, і приблизно у 85% жінок буде КС [2].

Частота КС в Україні перевищує показник країн Західної Європи, але співпадає з показником Росії і коливається від 35 до 70%. При обстеженні 2620 жінок віком від 30 до 65 років Я.П. Сольським і Т.Ф. Татарчук була виявлена вища частота КС у південному регіоні України в порівнянні з дещо нижчою у центральному. Патологія частіше спостерігалась в пре- і перименопаузальному періодах. В західному регіоні патологія клімактерію зустрічається рідше і, в основному, в пери- і постменопаузі. Середній вік менопаузи на обстежених територіях України – 48,8 років. Цей показник трохи нижчий, ніж в країнах Європи (51,4 роки) [3-5].

При КС розвивається симптомокомплекс з нервово-психічними, вазомоторними, ендокринними і обмінними порушеннями, проявляються і загострюються неврологічні і соматичні захворювання [6-14].

Одним із основних гормональних показників, що визначають початок пременопаузи, є підвищення рівня гонадотропінів і дефіцит естрогенів у сироватці крові. Вміст цих гормонів у крові вважається універсальною гормональною характеристикою для пре- і, особливо, для постменопаузи [15, 16]. Пряму залежність тяжкості КС від зменшення індексу лютропін/фолітропін (ЛГ/ФСГ) відмічають у своїх роботах як В.Н. Серов з співавт. [17], так і В.П. Сметник [18] (чим нижчий індекс, тим тяжчий перебіг КС [19]).

У дослідженнях Е.М. Вихляєвої і співавт. [20] показано, що у жінок в пременопаузі, у яких гормональні параметри менструального циклу ще не змінені, реалізація процесу фолікулогенезу потребує посилення гіпофізарного сигналу. Тому концентрація гонадотропінів у крові виявляється у 2 рази вищою, ніж у жінок активного репродуктивного віку; при цьому концентрації ЛГ і ФСГ зростають однаково. Зростання секреції гонадотропінів продовжується в наступні роки

постменопаузи, причому концентрація ФСГ в периферичній крові підвищується в 6-8, а ЛГ - в 4 - 4,5 рази порівняно з періодами пре- і перименопаузи [21]. Протягом першого року після менопаузи вміст ФСГ у плазмі периферичної крові може збільшуватись у 13 разів [4], рівень ЛГ - приблизно у 3 рази; після деякого подальшого підвищення відмічається поступове зниження концентрації гонадотропнів. Через 30 років після менопаузи їх вміст у крові складає 40-50% від максимальних значень в постменопаузальний період, але разом з тим перевищує рівень у репродуктивному періоді. Близькі результати наводять В.В. Sherman і співавт. [22, 23].

За даними В.Н.Серова і співавт. [17], коли настає ановуляція може підвищуватися вміст тільки ФСГ або ФСГ і ЛГ; максимально високий вміст гонадотропнів відмічається через 10-15 років після менопаузи, а потім починає знижуватись.

Дані Е.М.Вихляєвої і співавт. [20] свідчать про те, що підвищення рівня гонадотропнів в пери-і постменопаузі не є наслідком порушення реактивності гіпофіза, а настає у результаті зниження секреції статевих гормонів, тобто є наслідком реалізації зворотного зв'язку у системі гіпофіз-яєчники.

Особливий інтерес привертають параметри активності інших тропних функцій гіпофіза в період клімактерію. На думку деяких авторів, в постменопаузі рівень пролактину і тиреотропного гормону у крові знижується порівняно з фертильним віком, із збільшенням тривалості постменопаузи рівень згаданих гормонів наростає, а потім знову знижується [24, 25].

Проте дані досліджень з цієї проблеми суперечливі. Так, в роботах Е.М.Вихляєвої і співавт. [20] показано, що не вдається виявити вірогідної різниці в концентрації пролактину, соматотропного і тиреотропного гормонів (СТГ і ТТГ) у жінок в період пре-, пери- і постменопаузи порівняно з жінками в активному репродуктивному періоді, причому із збільшенням тривалості постменопаузи рівень пролактину, СТГ і ТТГ практично не змінюється.

У клімактеричний період нерідко збільшується щитовидна залоза (ЩЗ), причому це збільшення не завжди є показником її підвищеної функції. У деяких випадках таке збільшення є результатом розростання волокнистої сполучної тканини. Посилення функції ЩЗ при її збільшенні відмічається у 30-69% жінок. Слід пам'ятати, що нерідко гіперфункція ЩЗ спостерігається і без особливого її збільшення. У клімактеричний період відмічається як гіпо-, так і гіперфункція ЩЗ у жінок з КС [26]. За даними Е.М.Вихляєвої, при вивченні стану ЩЗ у 103 жінок віком від 39 до 61 року, підвищення функції встановлено у 41% обстежених хворих, зниження - у 26%; у 33% хворих функціональна активність ЩЗ знаходилася у межах норми. Тенденція до підвищення функції ЩЗ спостерігалась у жінок з ановуляторною кровотечею [20].

Недостатність функції ЩЗ (гіпотиреоз, міксседема) у жінок зустрічається рідше, ніж гіпертиреоз, але як гіпо-, так і гіпертиреодний стани, за даними Е.А.Соснової [27] і багатьох інших авторів, можуть сильно впливати на перебіг клімактерію і появу гормональнозалежних захворювань у цьому періоді [28-30].

Як гіпер-, так і гіпотиреоз впливають на метаболізм естрогенів. Менопауза настає рано як при первинному, так і при вторинному гіпотиреозі [20].

Після дослідження гормоноутворюючої функції ЩЗ ( $T_3$  і  $T_4$ ), тиреотропної (ТТГ) та гонадотропної (ФСГ, ЛГ) функцій гіпофіза у 30 жінок віком 47-57 років з фізіологічним перебігом клімактерію Ш.Ходжаєва з співавт. [31, 32] відмічають, що при збільшенні ЩЗ I - II ступеня спостерігається тенденція до підвищення у крові вмісту ФСГ (в 1,25 рази) і зниження ЛГ (в 1,16 рази) порівняно з аналогічною групою при анатомічно незмінній ЩЗ. Концентрації  $T_3$  і ТТГ мали тенденцію до збільшення, а  $T_4$  - до зменшення. Отже, у здорових жінок в постменопаузі при збільшенні ЩЗ I - II ступеня зберігається стан рівноваги з тенденцією до гіпотиреозу, відбувається порушення узгодженості у діяльності систем, регулюючих секрецію ФСГ і ЛГ, що призводить до зриву гомеостатичних механізмів і сприяє виявленню патологічних змін.

За даними скринінгового обстеження ЩЗ у жінок в пре- і постменопаузі ультразвуковим дослідженням та визначенням її гормонів у крові встановлено, що у

28% обстежених цього віку була патологія ШЗ. За цих самих умов виникає пухлинний процес у статевій сфері жінки [33].

У наших спостереженнях, по-перше, патологія ШЗ та міома матки у жінок перехідного віку зареєстровані з однаковою частотою – 40 %; по-друге, міома матки нерідко виявлялася у жінок, які лікувалися з приводу раку ШЗ, що рівною мірою характеризує актуальність проблеми і необхідність поглибленого її вивчення.

Складні соціально-економічні, екологічні умови в Україні обумовлюють стан хронічного стресу, призводять до росту частоти гормональнозалежних пухлин органів статеві системи, особливо в клімактеричному періоді [5]. Зниження загальної реактивності організму і зміни в самій матці ведуть до появи таких гормональнозалежних пухлин як міоми [34]. Так, I. Brosens і співавт. [35] при цитогенетичному дослідженні тканини міом у 40% пухлин виявили аномальний каріотип і більш низький вміст ДНК. Високий вміст у тканині лейоміоми матки рецепторів до естрогенів і прогестерону може сприяти розвитку пухлин [36], що зв'язано з місцевою дією естрадіолу і прогестерону.

За даними Е.М.Вихляєвої [20] і Е.В.Коханевич [37], при профілактичних оглядах міома вперше виявляється у 1 – 5 % жінок, що проходять обстеження, серед жінок старших 30 років – у 15–17 %, серед гінекологічних хворих – у 10 – 27 % . Міоми тіла матки зустрічаються у 30–35% жінок, що досягли пременопаузального віку [38].

У відповідності з останніми даними Е.М. Вихляєвої [39], частота міоми матки у жінок фертильного віку в сучасній жіночій популяції сягає вже 20 – 30 %. Встановлена монотонна тенденція частоти виявлення пухлин у окремих вікових групах жіночого населення. Міома матки відносно рідко зустрічається у жінок 20–30 років, проте ризик захворювання суттєво зростає в пременопаузальному віці, тобто після 35–40 років. Багатьма дослідниками підтверджено, що перші клінічні прояви захворювання значно частіше з'являються в пізній репродуктивний період і в пременопаузі. Однак вважають, що пухлини розвиваються раніше, задовго до їх виявлення [20].

У літературі є відомості, що середній вік виявлення міоми матки становить  $32,8 \pm 0,47$  роки, а показання до активного хірургічного втручання з'являються значно пізніше – у  $44,4 \pm 0,29$  роки. Отже, тенденція до росту пухлини зростає ще у період, що передує початку клімактерія [40, 41].

Для вивчення епідеміології міоми матки з урахуванням гелсофізичних і екологічних впливів на організм жінки проведено медичне обстеження жінок- мешканців різних клімато-географічних зон колишнього СРСР [7,42,43]. Дослідження показали неоднакову частоту виявлення міоми матки в різних клімато-географічних зонах країни. Найвища частота виявлення міоми матки (на 1000 обстежених) була в Архангельській області РФ (47,3) і Молдові (42,8), найнижча (9,3) – в Узбекистані (хоча в Узбекистані біля третини обстежених були жінки віком до 20 років, що могло вплинути на загальні показники).

У 2% випадків міома може набувати злоякісної форми перебігу [44, 46], зокрема, M.N.Muthuphei, H.J.Maluleke [45] показали, що злоякісні змішані пухлини матки у жінок в постменопаузі завжди мають поганий прогноз, незалежно від клінічної стадії, типу пухлини і її гістологічного різновиду.

Нерідко основним і найбільш раннім симптомом міоми матки є маткові кровотечі – мено- і метрорагії або довгочасні і мізерні виділення крові. Причиною кровотеч є тривале підвищення вмісту естрогенів у крові хворих, що призводить до кровоповиснення матки, гіперплазії і поліпозу ендометрію [47, 48]. На думку багатьох дослідників [35,46,48], вони можуть бути пов'язаними з нейрогуморальними порушеннями, які нерідко спостерігаються у жінок в клімактеричний період і характеризуються стазом крові, зміною живлення ендометрію і підвищенням проникності стінок судин.

Часті безсимптомні фіброміоми Л.С.Персианинов [49] помітив у жінок після 40 років, коли частіше всього з'являються гормональні порушення. Це нерідко призводить до того, що запізнюються терапевтичні заходи, які можуть бути найбільш ефективними саме на початкових стадіях хвороби [50, 51].

У відповідності з тлом, на якому розвивається міома матки, а також гормо-

нальними зрушеннями і клініко-морфологічними особливостями В.І. Бодяжина і співавт. [38] виділили 3 патогенетичних варіанти захворювання: з переважаючими порушеннями у гіпоталамо-гіпофізарній системі, яєчниках, матці.

При переважаючому залученні до патологічного процесу гіпоталамо-гіпофізарної системи (1 патогенетичний варіант) відмічаються зміни (підвищення або зниження) гонадотропної функції гіпофіза, що супроводжуються емоційно-психічними, обмінно-ендокринними порушеннями. У хворих спостерігається безплідність, гіпоталамічне ожиріння, швидкий ріст пухлини, переважно міжм'язове розташування вузлів. При підвищенні вмісту ФСГ, ЛГ у крові порушується ритмічність секреції гонадотропних і стероїдних гормонів, відмічається зниження рівня естрогенів і прогестерону.

Зниження гонадотропної функції гіпофіза, що є одним із факторів появи міоми, розвивається частіше за 1-4 роки до виявлення пухлини після сильних кровотеч (пологи, аборти), тяжких форм пізніх токсикозів, післяпологових і післяабортних септичних захворювань [52]. Клінічна картина при зниженні функції гіпофіза часто має стертий характер. Міома звичайно не досягає великих розмірів, ріст її повільний, спостерігається переважно підчеревна локалізація вузлів. Відмічається зниження рівня і стероїдних гормонів яєчників.

Більш ніж у 1/3 хворих спостерігаються виражені порушення функції яєчників (2 патогенетичний варіант), які можуть бути обумовлені їх гіпоплазією, хронічним запальним процесом придатків матки та іншими факторами. Для цієї групи жінок характерні тривалі і великі менструації, безплідність; міома звичайно не досягає великих розмірів, ріст пухлини повільний. Характерним також є зниження вмісту естрогенів, прогестерону при одночасному збільшенні рівня ФСГ і ЛГ.

У третій групі хворих (3 патогенетичний варіант) спостерігається переважно ураження самої матки. У цій групі хворих розміри пухлини невеликі, особливо при підслизовій локалізації вузла, відмічається її швидкий ріст, тривалі, великі або ациклічні кровотечі. При підслизовому розташуванні вузла виявляється підвищений вміст естрогенів і гестагенів [53].

За визначенням Е.В. Коханевич і співавт. [55], при будь-яких гіперпластичних процесах у матці спостерігаються: дефіцит прогестерону, підвищена гонадотропна функція гіпофіза і явища функціонального виснаження в системі гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз.

К.І. Малевичем і співавт. [18] у 105 жінок репродуктивного віку (25-43 роки) з міомою матки і показаннями до хірургічного лікування проведено комплексне дослідження гормонального спектру крові з урахуванням фази менструального циклу. Отримані дані співставлені з аналогічними показниками у 213 здорових жінок контрольної групи. Встановлені помітні порушення гормональних взаємовідношень в системах гіпофіз - яєчники, гіпофіз - щитовидна залоза і гіпофіз - кора надниркових залоз, які можуть мати суттєве патогенетичне значення. Так, у жінок з міомою матки в усіх фазах менструального циклу відмічалось вірогідне підвищення вмісту ФСГ і ЛГ, а також збільшення секреції пролактину в першій половині менструального циклу. Автори вважають, що оскільки ці зміни відмічались у хворих репродуктивного віку з не порушеною менструальною функцією, їх не слід вважати обумовленими віковою перебудовою, а скоріше, слід розглядати як прояв порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції репродуктивної функції.

Вміст естріолу і естрадіолу у хворих суттєво не відрізнявся від показників у здорових жінок; виявлені зрушення в продукції прогестерону і тестостерону; збільшення секреції останнього може бути обумовлене підвищеним вмістом гонадотропнів і АКТГ.

Необхідно відмітити суперечливі дані багатьох клініцистів з питань динаміки гонадотропнів у жінок з міомою матки. Хоча Е.В. Коханевич, К.І. Малевичем та іншими авторами [34, 37, 55] показано, що наявність фіброміоми у жінок веде до змін в гормональній системі гіпофіз-яєчники, Е.М. Вихляєва, Г.І. Герасимович, З.Ш. Гілязутдінова та ін. [39, 55, 56, 57] усе ж наполягають на тому, що дані про підвищений або знижений вміст у крові хворих міомою матки ЛГ, ФСГ, отримані

різними дослідниками, ілюструють різнонаправлені порушення секреції цих гормонів. Припускається, що вказані зміни більшою мірою залежать від функціонального стану репродуктивної системи і загального статусу організму, ніж від наявності самої пухлини матки, що призводить до гіперпластичних процесів в міометрії і різноманітності розвитку цієї патології [41, 58, 59].

Так, в дослідженнях вмісту ФСГ і ЛГ у крові при міомах з різною швидкістю росту у жінок із збереженим менструальним циклом не було виявлено вірогідної різниці ні в циклічній, ні в базальній секреції цих гормонів. У жінок з порушенням менструальної функції рівні ФСГ і ЛГ були вірогідно підвищені. У жінок в менопаузі середній рівень ЛГ і ФСГ вірогідно перевищував базальні рівні цих гормонів у жінок попередніх груп, але вірогідно не відрізнявся у осіб з різним темпом розвитку міоми [56]. S.F.Cramer і співавт. [48] також вважають, що розвиток міом спричинений не тільки гормональними порушеннями.

Визначення гормонів системи гіпофіз-щитовидна залоза виявило у хворих міомою матки збільшення секреції ТТГ, що підтверджує залучення гіпофіза до патологічного процесу при даному захворюванні. Підвищення тиреотропної активності гіпофіза поєднувалося у осіб з міомою матки з вірогідним зниженням вмісту у крові  $T_4$  і  $T_3$ . Рівні тироксинзв'язуючого глобуліну у хворих були значно вищими, ніж у здорових жінок [60].

У пацієнток з міомою матки спостерігаються зміни величини щитовидної залози, її йодпоглинаючої здатності (гіпо- і гіпертиреоїдний стан). За даними радіоімунологічного аналізу, у хворих міомою матки концентрація ТТГ була підвищена, а  $T_3$  - знижена [59]. Л.І. Трубінова дійшла висновку, що для гормональної функції ЩЗ у хворих міомою матки характерна різнонаправленість і нерідко асинхронна продукція фракцій гормонів. При цьому переважає клінічний або прихований гіпотиреоз, що характеризується зниженням концентрації  $T_3$  і/або  $T_4$  у крові, а також патогномічним для гіпотиреоїдного стану підвищенням тиреотропної активності гіпофіза. Особливості співвідношення ТТГ,  $T_3$  і  $T_4$  у переважної більшості хворих є показником недостатності ЩЗ, її первинного ураження при збереженні функціональної спроможності гіпофіза. Виникнувши первинно, ураження щитовидної залози дискоординативно впливає на систему гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-матка і, очевидно, відіграє деяку патогенетичну роль у розвитку міоми [61]. За іншими даними [28], у половини хворих міомою матки спостерігається порушення функції ЩЗ, причому значно частіше відмічаються явища гіпертиреозу, рідше - гіпотиреозу.

Нами обстежено 3 групи жінок, по 20 осіб в кожній, репродуктивного, пременопаузального і постменопаузального віку. У кожній віковій групі 10 жінок складала контрольну підгрупу і не мали патології репродуктивної та ендокринної систем, а 10 жінок хворіли міомою тіла матки. Пухлини переважно були великих розмірів (від 16-тижневої до 22-тижневої вагітності) і мали схильність до швидкого росту. У жінок з міомами матки виявили також невелике збільшення ЩЗ без порушення її функції. У всіх обстежених визначали вміст гонадотропнів (ФСГ та ЛГ), ТТГ і  $T_3$  у крові (таблиця). Статистичну обробку лабораторних даних проводили за методами варіаційної статистики із використанням t-критерія Стьюдента.

Вміст ФСГ і ЛГ у крові здорових жінок репродуктивного і пременопаузального віку не відрізнявся і лише в період постменопаузи зростав у 7 разів. У жінок з міомою матки вміст ФСГ у крові вірогідно підвищувався уже в репродуктивному віці, а у пременопаузальному і постменопаузальному періодах збільшувався, відповідно, у 4 і 10,5 разів. Рівень ЛГ у крові хворих жінок репродуктивного віку не відрізнявся від норми, а у пременопаузальному і постменопаузальному періодах зростав, відповідно, у 3 і 8 разів.

У здорових жінок вміст ТТГ у крові в пременопаузальному віці підвищується в 1,6 рази порівняно з репродуктивним і залишається на такому ж рівні і в постменопаузальний період. Вміст  $T_3$  дещо знижується в пременопаузальний період. У хворих жінок репродуктивного віку вміст ТТГ збільшується у 2 рази при порівнянні зі здоровими, залишається на такому ж рівні у період пременопаузи і знову підвищується у період постменопаузи. Рівень  $T_3$  вірогідно збільшується порівняно з нормою у хворих

жінок пременопаузального віку.

Таблиця. Вміст гормонів гіпофіза і щитовидної залози у крові ( $M \pm m$ ) жінок різного віку з міомами матки

| Вік жінок          | Група обстежених | ФСГ, МОд/л                  | ЛГ, МОд/л                   | ТТГ, мМОд/л                  | $T_{3r}$ , нмоль/л           |
|--------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Репродуктивний     | Здорові, n=10    | 7,033±0,575                 | 5,577±0,523                 | 1,394±0,053                  | 2,491±0,099                  |
|                    | Хворі, n=10      | 9,903±0,616<br>$P < 0,01$   | 6,045±0,42                  | 2,718±0,351<br>$P_1 < 0,01$  | 2,427±0,096                  |
| Пременопаузальний  | Здорові, n=10    | 7,159±0,276                 | 4,92±0,267                  | 2,28±0,13<br>$P < 0,05$      | 2,095±0,129<br>$P < 0,05$    |
|                    | Хворі, n=10      | 28,261±1,201<br>$P < 0,001$ | 15,126±0,856<br>$P < 0,001$ | 2,769±0,267<br>$P_1 < 0,001$ | 3,042±0,125<br>$P_1 < 0,001$ |
| Постменопаузальний | Здорові, n=10    | 50,941±1,872<br>$P < 0,001$ | 37,494±2,29<br>$P < 0,001$  | 2,266±0,187                  | 2,281±0,118                  |
|                    | Хворі, n=10      | 74,735±2,626<br>$P < 0,001$ | 41,712±1,357<br>$P < 0,001$ | 3,545±0,221<br>$P_1 < 0,001$ | 2,408±0,098<br>$P_1 < 0,001$ |

Примітка.  $P$  - вірогідність різниці даних стосовно попередньої вікової групи;  $P_1$  - вірогідність різниці даних здорових та хворих жінок.

Отже, наші результати засвідчують виражене підвищення рівня гонадотропінів, особливо ФСГ, у жінок з міомою матки, що випереджує і перевищує вікове зростання їх вмісту у здорових жінок в постменопаузі. Зміни показників ТТГ і  $T_3$  у хворих жінок менш виразні і закономірні. Наші дослідження узгоджуються з основними висновками опублікованих в літературі робіт з цієї проблеми.

Таким чином, зміни тиреотропної і тиреоїдної активності при міомі матки очевидні і повинні виявлятися, враховуватись і піддаватись корекції при патогенетичній терапії захворювання. Тим більше, що всі форми захворювань ШЗ (тиреїдна патологія) зустрічаються у жінок в 4-5 разів частіше, ніж у чоловіків, і відіграють велику роль у порушенні репродуктивної функції [28]. На думку М.І.Балаболкіна, розвиток ендемічного зобу у жінок супроводжується значними розладами репродуктивної системи в усі вікові періоди [26].

## Література

1. Татарчук Т.Ф., Сольський М.Л., Тараховський М.Л. Прогнозування виникнення синдрому передчасного виснаження яєчників // ПАГ. 1998, № 5, 99-103.
2. Исследования проблем менопаузы в 90-х годах: Доклад Научной группы ВОЗ. Женева. 1996. 155 с.
3. Сольський Я.П., Татарчук Т.Ф. Патологічний клімакс в уявленні жінок, медиків та у дійсності // Лікування та діагностика. 1998, № 3, 65-67.
4. Татарчук Т.Ф. Сучасні принципи замісної терапії пери- і постменопаузальних порушень у жінок // ПАГ. 1997, № 2, 94-98.
5. Сольський Я.П., Татарчук Т.Ф. Проблема клімаксу в Україні // ПАГ. 1997, № 6, 72-77.
6. Вихляева Е.М. Постменопаузальний синдром и стратегия заместительной гормональной терапии // Акушерство и гинекология. 1997, № 5, 51-56.
7. Вихляева Е.М. Польза и риск заместительной гормональной терапии при менопаузальном синдроме // Рос. мед. журнал. 1997, № 6, 4-8.

8. Крымская М.Л. Климактерический период. М.: Медицина, 1989. 272 с.
9. Менопауза / Под ред. Л.Томас. ВОЗ. М., 1992. 24 с.
10. Сметник В.П. Климактерические расстройства и принципы заместительной гормонотерапии // Тер. архив. 1995, 67, № 10, 70-74.
11. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., 1989. 654 с.
12. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice // Intern. J. Gynaec-col. Obstetr. 1997, 59, № 1, S35-39.
13. Ohtsuka S. Evaluation of the peripheral skin sympathetic function by cooling thermography in women with climacteric complaints [Japanese] // Acta Obstetr. Gynaecol. Jap. 1995, 47, № 1, 49-54.
14. Van Der Klis F.R., Jonxis J.H., Van Doormaal J.J. et al. Changes in vitamin-D metabolites and parathyroid hormone in plasma following cholecalciferol administration to pre- and postmenopausal women in the Netherlands in early spring and to postmenopausal women in Curacao // Br. J. Nutrition. 1996, 75, № 4, 637-646.
15. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М.: Медицина, 1998. 432 с.
16. Чиладзе З.А., Верулашвили И.В. Особенности выделения стероидных и гонадотропных гормонов у больных с климактерическим синдромом // Тез. докл. респ. конф. акуш.-гинекол. Лит. ССР. Клайпеда, 1981. Ч. 2, 249-251.
17. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова А.П. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Русфармамед, 1995. 427 с.
18. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 1997. 224 с.
19. Abe T., Suzuki M., Furuhashi N., Ohashi J. Дифференциальный диагноз климактерического синдрома при помощи терапии связанными эстрогенами // Тез. докл. VII Междунар. конгр. акушеров-гинекологов. М., 1973, 395-396.
20. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. М., 1997. 765 с.
21. Crosignani P.G., Meschia M., Bruschi F. et al. Gonadotrophins and prolactin rise after bilateral oophorectomy for benign conditions // Human Reproduction. 1995, 10, № 9, 2277- 2279.
22. Sherman B.W., Korenman S.G. Hormonal characteristics of the human men-strual cycle throughout reproductive life // J. Clin. Invest. 1975, 55, p. 699.
23. Sherman B.W., West J.H., Korenman S.G. The menopausal transition : Analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentration during menstrual cycles of older women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42, p. 629.
24. Донат Й. Гонадотропная функция гипофиза и секреция половых стероидов у женщин с климактерическим и посткастрационным синдромом // Акушерство и гинекология. 1985, № 2, 28-31.
25. Регуляция рождаемости. Гормональная терапия климактерических расстройств: Матер. симпоз. Минск, 1996. 64 с.
26. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: "Универсум паблишинг", 1998. 581 с.
27. Соснова Е.А. Состояние репродуктивной системы у больных с нарушением функции щитовидной железы // Акушерство и гинекология. 1988, № 5, 46-50.
28. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Заболевания щитовидной железы / Под ред. И.И. Дедова: Метод. рекоменд. М.: АО "Мед.газета", 1996. 16 с.
29. Прилепская В.Н., Ларичева И.П., Лобова Т. А. Вторичная аменорея, обусловленная гиподисфункцией щитовидной железы // Акушерство и гинекология. 1990, № 2, 15-19.
30. Моисеева О.М., Самойлова О.Н., Садыкова М.Ш. и др. Функциональное исследование гипофизарно-яичниковой системы женщин с различным анатомическим состоянием щитовидной железы // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. науч. тр. Ташкент, 1989, 64-68.
31. Ходжаева Ш. Гормональный статус женщин переходного возраста в зависимости от состояния щитовидной железы // Матер. III съезда акушеров-гинекологов Узбекистана (Ташкент, 17-19 декабря 1990). Ташкент, 1990, 264-265.

32. Потапенко Н.В., Ходжаева Р.Х., Орехов Л.Г. Частота и характер экстрагенитальных заболеваний у больных миомой матки // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. науч. тр. Ташкент, 1989, 89-91.
33. XV Международный конгресс по гинекологии и акушерству FIGO (хроника) // Акушерство и гинекология. 1998, № 4, 57-68.
34. Дондукова Т.М. Миома матки. К.: Здоровье, 1970, 801-805.
35. Brosens I., Johannisson E., Dal Cin P. et al. Analysis of the karyotype and desoxyribonucleic acid content of uterine myomas in premenopausal, menopausal, and gonadotropin-releasing hormone agonist-treated females // Fertility & Sterility. 1996, 66, № 3, 376 – 379.
36. Wu J., Cheng Y. Research on the relationship between estrogen receptor, progesterone receptor, cell proliferation associated antigen in uterine leiomyoma and nuclear body density of myoma, serum reproductive hormone concentrations Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih // Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology. 1995, 30, № 10, 603 – 607.
37. Коханевич Е.В., Куница М.Т., Некрасов П.Я. и др. Особенности гормонального фона при гиперпластических процессах и раке матки и молочных желез // VII Междуна. конгр. акушеров-гинекологов: Тез. докл. М., 1973, с. 570.
38. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: Медицина, 1990. 542 с.
39. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. Кишинев: Штиинца, 1982. 300 с.
40. Жуковская Т.И., Васильев В.И., Ландеховский Ю.Д. и др. Опыт диспансерного ведения больных миомой матки // Вопросы реабилитации при миоме матки: Сб. науч. тр. М., 1978, 71-74.
41. Коханевич Е.В., Гуревич Й.Я., Волобуев В.В. та ін. Фіброміома матки, патогенетичні варіанти та методи лікування // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1995, № 4, 34-37.
42. Паллади Г.А., Ткаченко В.Т. Гормональные соотношения у больных миомой матки // Вопросы реабилитации при миоме матки: Сб. науч. тр. М., 1978, 42-46.
43. Паукер В.А. Здоровье женщины после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1997. 17 с.
44. Anania C.A., Stewart E.A., Quade B.J. et al. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding // Molecular Human Reproduction. 1997, 3, № 8, 685 – 691.
45. Muthuphei M.N., Maluleke H.J. Malignant mixed mullerian tumors of the body of the uterus: a clinicopathological study of 20 cases // Central African J. Med. 1998, 44, № 2, 45-47.
46. Miszczak-Zaborska E., Greger J., Wozniak K. et al. The activity of thymidine phosphorylase in the uterine myomas and the myometrium in perimenopausal women // J. Biosciences. 1997, 52, № 11-12, 850-854.
47. Blavankova V., Raicher R., Vychvarova V., Doichinov A. Состояние свертывающей системы крови и тканей при миоме матки // VII Междуна. конгр. акушеров-гинекологов: Тез. докл. М., 1973, 440.
48. Cramer S.F., Horiszny J., Patel A., Sigrist S. The relation of fibrous degeneration to menopausal status in small uterine leiomyomas with evidence for postmenopausal origin of seedling myomas // Modern Pathology. 1996, 9, № 7, 774 – 780.
49. Персианинов Л.С. Оперативная гинекология. М.: Медицина, 1976. 576 с.
50. Савицкий Г.А. Миома матки: патогенетические и терапевтические аспекты. Кишинев: СПб, 1994. 117 с.
51. Симрок В.В. Прогнозирование и диагностика сочетанной доброкачественной патологии матки // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. науч. тр. Донецк, 1998, 109-110.
52. Кекре А.Н., Сешадри Л. Синдром заболевания оставленных при гистерэктомии придатков // Отдельные матер. XII конгр. Европейской ассоциации акушеров-гинекологов (Копенгаген, май 1997). К., 1998, с. 44.
53. Берштейн Л.М. Онкологические аспекты эстроген-заместительной терапии // Вопросы онкологии. 1998, № 4, 378-382.

54. Коханевич Е.В., Вовк И.Б., Поворознюк В.В. Актуальные вопросы гинекологии. К.: Книга-плюс, 1998. 153 с.
55. Малевич К.И., Спивак Л.В., Санько Л.М. Функциональное состояние гормональных систем у больных миомой матки // Здоровоохранение Беларуси. 1994, № 3, 6-9.
56. Герасимович Г.И., Калачева В.Ф. Гипофизарно-овариальная функция у больных миомой матки при различной скорости опухолевого роста // Здоровоохранение Беларуси. 1998, № 1, 22-24.
57. Гилязутдинова З.Ш. К патогенезу нарушений сократительной деятельности матки при фибромиоме // VII Междун. конгр. акушеров-гинекологов: Тез. докл. М., 1973, с. 143.
58. Вихляева Е.М., Соколова З.В., Афонина Л.И. и др. Особенности гормональных соотношений в процессе роста и развития миомы матки // Вопросы реабилитации при миоме матки: Сб. науч. тр. М., 1978, 31-36.
59. Щербакова В.В., Захарченко И.А. Миома матки: Патогенез, клиника, диагностика, лечение // Междун. мед. журн. (Харьков). 1998, № 3, 62-64.
60. Майданник И.Л. Клинические, гормональные и иммунологические показатели в оценке тяжести климактерического синдрома. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ташкент, 1989. 17 с.
61. Трубникова Л.И. Тиреотропная активность гипофиза и содержание трийодтиронина и тироксина в крови больных миомой матки // Акушерство и гинекология. 1981, № 7, 12-15.

**Системы гипофиз-яичники и гипофиз-щитовидная железа у больных с климактерическим синдромом и с миомой матки**

Г.Ч Таджиева, С.С.Леуш

*Киевская медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, 252068 Киев, Украина*

В обзоре обобщены эпидемиологические данные о частоте климактерического синдрома и миомы матки у женщин стран Западной Европы и Украины, проанализированы изменения уровня гормонов систем гипофиз-яичники и гипофиз-щитовидная железа у женщин в пре-, пери- и постменопаузе с физиологическим течением климактерия и у женщин с миомой матки. Обсуждены возможные патогенетические механизмы сочетания указанных заболеваний репродуктивной системы с патологией щитовидной железы.

**Pituitary-ovarian and pituitary-thyroid systems in patients with climacteric syndrome and myoma of the uterus**

G.Ch.Tadzhyeva, S.S.Leush

*P.L.Shupik Kyiv Medical Academy of Postgraduate Education, 252068 Kyiv, Ukraine*

The review gives epidemiological data on the incidence of climacteric syndrome and myoma of the uterus in patients in West Europe and in Ukraine. Alterations in levels of hormones of pituitary-ovarian and pituitary-thyroid systems are considered in women in pre-, peri- and postmenopause with physiological climacterium and in patients with myoma of the uterus. Possible pathogenetical mechanisms participating in combination of the mentioned disorders of the reproductive system with thyroid pathology are discussed.

## **ФОРМУВАННЯ СТАТЕВОГО ДИМОРФІЗМУ ВМІСТУ ТА ОБІГУ БІОГЕННИХ МОНОАМІНІВ У МОЗКУ ЩУРІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ГІДРОКОРТИЗОНУ В ПРЕНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД ОНТОГЕНЕЗУ**

*Н.Д. Носенко*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 254114  
Київ, Україна*

Раніше нами було доведено [1, 2], що стрес материнського організму під час вагітності порушує процес формування статевого диморфізму моноамінергічних систем мозку в період раннього онтогенезу, коли здійснюється розвиток і дозрівання катехоламінергічної та серотонінергічної систем мозку [3, 4]. У зв'язку з цим постає питання, які механізми та чинники залучені у цей процес. Один із можливих механізмів перинатальної стресорної модифікації моноамінергічних систем мозку може бути пов'язаний із змінами активності ключового ферменту синтезу катехоламінів (КА) тирозингідроксилази у мозку плода [5, 6], які спостерігаються внаслідок підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові стресованих вагітних матерів [7]. Однак в літературі відсутні дані відносно впливу глюкокортикоїдного дисбалансу у пренатальний період на формування статевого диморфізму моноамінергічної системи в дискретних структурах мозку в період раннього онтогенезу, тобто невдовзі після народження.

Зважаючи на це, становило інтерес оцінити можливий внесок материнських глюкокортикоїдів в індуковані пренатальним стресом ранні постнатальні зміни вмісту та обігу КА та серотоніну (СТ) у преоптичній ділянці (ПД) та медіобазальному гіпоталамусі (МБГ) щурів.

Глюкокортикоїдний дисбаланс у пренатальний період розвитку організму відтворювали за допомогою хронічного введення гідрокортизону ацетату в дозі 50 мг/кг маси тіла під шкіру самкам щурів протягом останнього тижня вагітності (з 15-ої по 21-шу доби). Контрольна група складалася з щурів, які отримували під час вагітності ін'єкції ізотонічного розчину натрію хлориду. Досліди було проведено на 10-денних нащадках (самцях і самках,  $n = 126$ ). Обіг норадреналіну (НА) і дофаміну (ДА) в ПД та МБГ досліджували за допомогою інгібітора синтезу КА  $\alpha$ -метил-пара-тирозину (МПТ), який вводили одноразово під шкіру в дозі 250 мкг вільної основи на 1 кг маси тіла за одну або дві години до декапітації тварин. Швидкість обігу моноамінів розраховували за описаним раніше методом [8] на підставі даних про зміни рівня моноамінів до та після введення МПТ. Вміст КА визначали флуориметричним методом [9] в об'єднаних від 3-4 щуренят відповідної статі зразках тканини досліджуваних ділянок мозку. Вміст СТ та 5-гідрокси-індолацетової кислоти (5-ГІОК) визначали методом високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) під високим тиском із флуориметричним детектором [10]. Метаболічний обіг СТ розраховували по співвідношенню концентрацій 5-ГІОК/СТ.

**Катехоламіни.** Отримані нами дані свідчать про наявні статеві відмінності вмісту НА у ПД контрольних шурів 10-денного віку (табл.), які було продемонстровано нами раніше у інтактних тварин того ж віку [1, 2]. У самок концентрація моноаміну в досліджуваній ділянці мозку майже удвічі перевищувала рівень, який був виявлений у самців ( $P < 0,05$ ). Однак, на відміну від інтактних тварин, у контрольних шурів не виявлено статеві відмінності вмісту ДА в МБГ. Цілком імовірно, що ці розбіжності можуть бути зумовлені слабким стресовим подразненням, яке виникає внаслідок ін'єкцій ізотонічного розчину натрію хлориду вагітним матерям, що в свою чергу може позначитися на подальшому дозріванні КА-ергічної системи мозку у їхніх нащадків. У повній відповідності з низьким рівнем НА в ПД, обіг моноаміну протягом першої години блокади синтезу КА (обіг функціонального пулу) у контрольних самців здійснювався з більшою швидкістю, ніж у самок, при цьому різниця наближалася до рівня вірогідності (табл.). Швидкість обігу функціонального пулу ДА в ПД самців була також підвищеною, проте не достовірною порівняно із самками. Таким чином, одержані дані свідчать про те, що у контрольних шурів, народжених від матерів, які отримували ін'єкції ізотонічного розчину натрію хлориду під час вагітності, статеві відмінності обігу КА в ПД були виражені меншою мірою, ніж у інтактних тварин.

Глюкокортикоїдний дисбаланс, спричинений введенням гідрокортизону вагітним самкам, призводив до зникнення статевих відмінностей вмісту та обігу функціонального пулу НА у ПД 10-денних нащадків подібно до того, що спостерігалось у разі іммобілізаційного стресування шурів протягом останнього тижня вагітності [1, 2]. Однак на відміну від пренатально стресованих тварин, у шурів, які зазнали впливу гідрокортизону в пренатальний період, статеві відмінності вмісту НА в ПД зникали за рахунок зменшення концентрації моноаміну у самок до рівня, притаманного контрольним самцям (табл.). Швидкість обігу функціонального пулу НА в ПД у піддослідних самців знижувалася більшою мірою, ніж у самок (відповідно у 5,7 і 2,2 рази порівняно з контрольними тваринами такої ж статі). Подібні зміни обігу функціонального пулу НА в ПД спостерігались раніше у пренатально стресованих тварин [2]. Під впливом пренатального введення гідрокортизону вірогідно підвищувалась швидкість обігу функціонального пулу ДА в ПД самок шурів ( $P < 0,05$ ). Але незважаючи на це, у шурів з пренатальним порушенням глюкокортикоїдного балансу внаслідок введення гідрокортизону так само, як і у контрольних тварин, обіг функціонального пулу ДА в ПД здійснювався з більшою швидкістю у самців порівняно з самками (табл.), хоча ця різниця також не досягала рівня певності. Слід зазначити, що у пренатально стресованих шурів ці статеві відмінності обігу ДА в ПД були чіткішими і спостерігались на тлі зменшення швидкості обігу моноаміну [2]. Обіг КА в ПД протягом другої години блокади активності тирозингідроксилази (обіг резервного пулу) не змінювався і здійснювався майже з однаковою швидкістю у контрольних і піддослідних самців і самок шурів.

**Серотонін.** У контрольних самців 10-денного віку, народжених від тварин, які отримували щодобові ін'єкції ізотонічного розчину натрію хлориду протягом останнього тижня вагітності, індекс метаболізму СТ (5-ГЮК/СТ) в ПД був дещо підвищений (на 38 % порівняно з контрольними самками), однак статева різниця не була вірогідною.

Введення гідрокортизону ацетату вагітним тваринам призвело до появи

Таблиця. Вміст та обіг катехоламінів і серотоніну у преоптичній ділянці та меліобазальному гіпоталамусі щурів 10-денного віку, які зазнали впливу гідрокортизону в пренатальний період життя ( $M \pm m$ ,  $n=6-11$ )

| Показник                        | Контроль  |            | Гідрокортизон              |              |
|---------------------------------|-----------|------------|----------------------------|--------------|
|                                 | Самці     | Самці      | Самці                      | Самці        |
| НА, нмоль/г тканини             | 4,22±0,48 | 2,74±0,38* | 2,64±0,37*                 | 2,16±0,31    |
| ДА, нмоль/г тканини             | 3,45±0,68 | 4,12±0,36  | 2,54±0,23                  | 3,24±0,22    |
| Швидкість обігу НА, нмоль/г·год | 0,99±0,21 | 1,89±0,45  | 0,45±0,20                  | 0,33±0,09**  |
| Швидкість обігу ДА, нмоль/г·год | 0,33±0,11 | 0,73±0,19  | 0,69±0,12*                 | 1,13±0,27    |
| СТ, нг/мг тканини               | 0,43±0,03 | 0,35±0,02  | 0,43±0,04                  | 0,52±0,03**  |
| 5-ПМК, нг/мг тканини            | 0,73±0,14 | 0,87±0,08  | 1,71±0,09*                 | 1,42±0,07*** |
| 5-ПМК/СТ                        | 1,80±0,36 | 2,49±0,23  | 4,22±0,58*                 | 2,76±0,15*** |
|                                 |           |            | Преоптична ділянка         |              |
|                                 |           |            | Меліобазальний гіпоталамус |              |
| НА, нмоль/г тканини             | 3,76±0,33 | 3,35±0,23  | 4,32±0,24                  | 3,86±0,19    |
| ДА, нмоль/г тканини             | 3,59±0,24 | 3,21±0,22  | 2,63±0,67                  | 3,51±0,19    |
| Швидкість обігу НА, нмоль/г·год | 0,53±0,09 | 0,78±0,13  | 0,72±0,12                  | 0,62±0,17    |
| Швидкість обігу ДА, нмоль/г·год | 0,42±0,11 | 0,69±0,12  | 0,61±0,19                  | 0,62±0,29    |
| СТ, нг/мг тканини               | 0,44±0,05 | 0,64±0,15  | 0,36±0,02                  | 0,33±0,04    |
| 5-ПМК, нг/мг тканини            | 0,74±0,08 | 1,03±0,14  | 1,51±0,14**                | 1,11±0,06*** |
| 5-ПМК/СТ                        | 1,85±0,31 | 2,23±0,57  | 4,19±0,39**                | 3,57±0,59*   |

Примітка. Різниця вірогідна  $P < 0,05$  (непараметричний U-тест) по відношенню: \* - до контрольних самок, \*\* - до контрольних самців, \*\*\* - до самок, які зазнали впливу гідрокортизону в пренатальний період

статевих відмінностей вмісту 5-ГІОК та метаболізму СТ(5-ГІОК/СТ) в ПД 10-денних нащадків за рахунок збільшення їхніх рівнів у самок порівняно з самцями (табл.). Слід зазначити, що у пренатально стресованих шурів ці статеві відмінності не виявлялися [1, 2]. Порушення глюкокортикоїдного балансу в пренатальний період призвело до формування статевих відмінностей вмісту 5-ГІОК також і в МБГ, які були відсутні у контрольних тварин. Подібний ефект зумовив і пренатальний стрес [1, 2]. Зокрема нами було засвідчено, що у пренатально стресованих шурів формування статевих відмінностей вмісту 5-ГІОК в МБГ відбувалося за рахунок збільшення його рівня у самців. Навпаки, у шурів, які зазнали впливу гідрокортизону в пренатальний період, статевий диморфізм виявлявся за рахунок підвищення концентрації 5-ГІОК в МБГ у самок. Пренатальне введення гідрокортизону не спричинило змін вмісту СТ в МБГ шурів обох статей, але значно прискорювало метаболізм СТ у самок порівняно з контрольними шурами.

Таким чином, наведені дані свідчать, що порушення статевого диморфізму моноамінергічних систем в дискретних структурах мозку внаслідок пренатального стресу та гормонального дисбалансу, цілком імовірно, реалізуються спільними механізмами, опосередкованими глюкокортикоїдами матері. Водночас слід зазначити, що ранні постнатальні наслідки впливу гідрокортизону в пренатальний період не повністю збігаються з ранніми ефектами стресу материнського організму і мають свої певні особливості, які виявляються у змінах вмісту НА в ПД, а також вмісту 5-ГІОК та обігу СТ в ПД і МБГ, переважно у самок. Виявлений нами феномен може становити інтерес для майбутніх досліджень.

Підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновок, що ранні зміни статевого диморфізму вмісту та обігу біогенних моноамінів у мозку, що розвивається, внаслідок пренатального стресу та гормонального дисбалансу в пре- та постнатальні періоди онтогенетичного розвитку, можуть розглядатися як прояв порушень імпринтингових механізмів у період раннього онтогенезу.

## Література

1. Ryznikov A.G., Nosenko N.D. Early postnatal changes in sexual dimorphism of catecholamine and indoleamine content in the brain of prenatally stressed rats // *Neuroscience*. 1996, **70**, N.2, 547-551.
2. Носенко Н.Д. Влияние стресса материнского организма на оборот катехоламинов в мозгу детенышей крыс // *Нейрофизиология*. 1997, **29**, № 2, 124-130.
3. Borisova N.A., Sapronova A.Y., Proshlakova E.V., Ugrumov M.V. Ontogenesis of the hypothalamic catecholaminergic system in rats: synthesis, uptake and release of catecholamines // *Neuroscience*. 1991, **43**, 223-229.
4. Ugrumov M.V., Taxi J., Mitzkevich M.S., Tramu G. Development of the hypothalamic serotonergic system during ontogenesis in rats. Immunocytochemical and radioautographic study // *Devl. Brain Res.* 1986, **30**, 75-84.
5. Дыгало Н.Н., Калинина Т.С., Науменко Е.В. Катехоламиновая система мозга плодов крыс при нарушении баланса кортикостероидов // *Бюл. эксперим. биол. и медицины*. 1991, **112**, №10, 353-355.
6. Калинина Т.С., Дыгало Н.Н. Онтогенез мозга и пресинаптических маркеров катехоламиновой системы крыс // *Сибир.биол.журн.* 1991, Вып.2, 61-65.
7. Ward I.L., Weisz J. Differential effects of maternal stress on circulating levels of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetuses and their mothers // *Endocrinology*. 1984, **114**, 1635-1643.

8. Brodie B., Costa E., Dlabac A. et al. Application of steady state kinetics to the estimation of synthesis rate and turnover time of tissue catecholamine // J. Pharmac Exp. Ther. 1966, **154**, 493-498.
9. Jacobowitz D., Richardson J. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain regions // Pharmac. Biochem. Behav. 1978, **8**, 515-519.
10. Krstulovic A.M., Matzura C. Rapid analysis of tryptophan metabolites using reversed-phase high-performance liquid chromatography with fluorometric detection // J. Chromat. 1972, **163**, 72-76.

*Ендокринологія 1999, Т.4, №1, с. 110-111*

## **ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДІАКАМФ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

*П.М. Боднар, Л.О. Кононенко, С.І. Мерзлікін*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 252004 Київ, Україна*

Лікування інсулінонезалежного цукрового діабету (ІНЦД) є актуальною проблемою. У всьому світі продовжується пошук нових цукрознижуючих засобів. Сьогодні відомо сім типів препаратів з гіпоглікемічною дією [1, 2].

Розробці протидіабетичних засобів в Україні завжди приділялась значна увага. Останнім із них є препарат діакамф, розроблений харківськими фахівцями [3]. Це природний метаболіт, що бере участь у різних біохімічних процесах і є похідним дикарбонОВОЇ камфорної кислоти. Експериментальними дослідженнями доведено його гіпоглікемічну і антиоксидантну дію, гіполіпідемічний та білоксинтезуючий ефект. Вищезазначене створює передумови його використання у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет [4].

Ми провели клінічне випробування діакамфу у 20 хворих ІНЦД віком 36-66 років. Тривалість діабету становила: до 1 року - у 10 хворих, від 1 до 5 років - у 4, більше 5 років - у 6. Більшість пацієнтів мали надмірну вагу. Діакамф призначали у дозі 0,125 - 0,25 г (1-2 таблетки) 2-3 рази на добу протягом 3 міс за 30 хв до прийому їжі. Ефективність дії препарату оцінювали за рівнем глікемії натще та через 2 год після харчового навантаження, добової глюкозурії, рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), фруктозаміну (ФА), станом активності перекисного окислення ліпідів (за вмістом малонового діальдегіду), контролем за масою тіла.

Результати обстеження хворих наведені у табл. 1 і 2. Позитивних результатів лікування було досягнуто у 12 з 20 хворих. У групі з ефективним лікуванням протягом трьох місяців рівень глікемії натще знизився на 32% (з  $10,1 \pm 0,8$  ммоль/л до  $6,8 \pm 0,5$  ммоль/л), постпрандіальної глікемії - на 20,8% (з  $10,1 \pm 0,8$  ммоль/л до  $8,0 \pm 0,7$  ммоль/л), добової глюкозурії - на 95,7% (з  $11,7 \pm 2,8$  г/л до  $0,5 \pm 0,2$  г/л), HbA1c - на 15,7% (з  $8,3 \pm 0,4\%$  до  $7,0 \pm 0,2\%$ ). У трьох з дванадцяти пацієнтів, що приймали препарат протягом 2 років, відмічена стійка компенсація вуглеводного обміну. Всі хворі переносили лікування діакамфом добре, побічних дій не відмічалось. Підвищилась працездатність, поліпшився загальний стан.

8. Brodie B., Costa E., Dlabac A. et al. Application of steady state kinetics to the estimation of synthesis rate and turnover time of tissue catecholamine // J. Pharmac Exp. Ther. 1966, **154**, 493-498.
9. Jacobowitz D., Richardson J. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain regions // Pharmac. Biochem. Behav. 1978, **8**, 515-519.
10. Krstulovic A.M., Matzura C. Rapid analysis of tryptophan metabolites using reversed-phase high-performance liquid chromatography with fluorometric detection // J. Chromat. 1972, **163**, 72-76.

*Ендокринологія 1999, Т.4, №1, с. 110-111*

## **ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДІАКАМФ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

*П.М. Боднар, Л.О. Кононенко, С.І. Мерзлікін*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 252004 Київ, Україна*

Лікування інсулінонезалежного цукрового діабету (ІНЦД) є актуальною проблемою. У всьому світі продовжується пошук нових цукрознижуючих засобів. Сьогодні відомо сім типів препаратів з гіпоглікемічною дією [1, 2].

Розробці протидіабетичних засобів в Україні завжди приділялась значна увага. Останнім із них є препарат діакамф, розроблений харківськими фахівцями [3]. Це природний метаболіт, що бере участь у різних біохімічних процесах і є похідним дикарбонової камфорої кислоти. Експериментальними дослідженнями доведено його гіпоглікемічну і антиоксидантну дію, гіполіпідемічний та білоксинтезуючий ефект. Вищезазначене створює передумови його використання у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет [4].

Ми провели клінічне випробування діакамфу у 20 хворих ІНЦД віком 36-66 років. Тривалість діабету становила: до 1 року - у 10 хворих, від 1 до 5 років - у 4, більше 5 років - у 6. Більшість пацієнтів мали надмірну вагу. Діакамф призначали у дозі 0,125 - 0,25 г (1-2 таблетки) 2-3 рази на добу протягом 3 міс за 30 хв до прийому їжі. Ефективність дії препарату оцінювали за рівнем глікемії натще та через 2 год після харчового навантаження, добової глюкозурії, рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), фруктозаміну (ФА), станом активності перекисного окислення ліпідів (за вмістом малонового діальдегіду), контролем за масою тіла.

Результати обстеження хворих наведені у табл. 1 і 2. Позитивних результатів лікування було досягнуто у 12 з 20 хворих. У групі з ефективним лікуванням протягом трьох місяців рівень глікемії натще знизився на 32% (з  $10,1 \pm 0,8$  ммоль/л до  $6,8 \pm 0,5$  ммоль/л), постпрандіальної глікемії - на 20,8% (з  $10,1 \pm 0,8$  ммоль/л до  $8,0 \pm 0,7$  ммоль/л), добової глюкозурії - на 95,7% (з  $11,7 \pm 2,8$  г/л до  $0,5 \pm 0,2$  г/л), HbA1c - на 15,7% (з  $8,3 \pm 0,4\%$  до  $7,0 \pm 0,2\%$ ). У трьох з дванадцяти пацієнтів, що приймали препарат протягом 2 років, відмічена стійка компенсація вуглеводного обміну. Всі хворі переносили лікування діакамфом добре, побічних дій не відмічалось. Підвищилась працездатність, поліпшився загальний стан.

У 8 пацієнтів компенсацію вуглеводного обміну було досягнуто завдяки призначенню інших цукрознижуючих засобів (у 4 - глібенкламіду та метформіну, у 4 - інсуліну).

Таким чином, препарат діакамф має цукрознижуючу дію у хворих на ІНЦД (60%), що корелює з лабораторними показниками глікемії, глюкозурії, HbA1c, поліпшенням суб'єктивного стану хворих. Найефективніший прийом препарату спостерігається у хворих ІНЦД 40-60 років із тривалістю захворювання до 5 років. Діакамф має виражену антиоксидантну дію, що проявляється зниженням концентрації малонового діальдегіду. Побічні ефекти у хворих були відсутні.

Таблиця 1. Вплив діакамфу на показники глікемії, глюкозурії, глікозильованих протеїнів та маси тіла у хворих на ІНЦД ( $M \pm m$ ,  $n=20$ )

| Група хворих            | Глікемія натще, ммоль/л | Глікемія через 2 год, ммоль/л | Добова глюкозурія, г/л | HbA1c, % | ФА, ммоль/л | Маса тіла, кг |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|----------|-------------|---------------|
| До лікування            | 11,7±0,6                | 11,7±0,8                      | 23,2±3,7               | 8,9±0,3  | 0,58±0,03   | 79,1±3,3      |
| Після лікування (3 міс) | 8,9±0,7                 | 9,6±0,9                       | 10,5±3,3               | 7,4±0,2  | 0,44±0,04   | 77,6±3,1      |
| P                       | <0,05                   | >0,05                         | <0,05                  | <0,05    | <0,05       | >0,05         |

Примітка. P - вірогідність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 2. Вплив діакамфу на стан перекисного окислення ліпідів у хворих на ІНЦД ( $M \pm m$ ,  $n=20$ )

| Група хворих            | МДА плазми, ммоль/л | МДА еритроцитів, мкмоль/л | МДА ЛПВГ, ммоль/л | МДА ЛПНГ і ЛПДНГ, ммоль/л |
|-------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| До лікування            | 2,44±0,13           | 10,65±0,51                | 1,87±0,07         | 1,55±0,13                 |
| Після лікування (3 міс) | 2,31±0,11           | 8,47±0,42                 | 2,46±0,08         | 1,06±0,07                 |
| P                       | >0,05               | <0,01                     | <0,001            | <0,01                     |

Примітка. МДА - малоновий діальдегід; ЛПВГ - ліпопротеїди високої густини; ЛПНГ - ліпопротеїди низької густини; ЛПДНГ - ліпопротеїди дуже низької густини. P - вірогідність різниці показників до і після лікування.

## Література

1. Балаболкин М.И., Кремінская В.М. Особенности лечения инсулинонезависимого сахарного диабета // Тер. архив. 1996, N 10, 5-11.
2. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Сахароснижающие пероральные препараты и их применение. К., 1997. 108 с.
3. Мерзликін С.И., Полторак В.В., Гладких А.И. и др. Антидиабетогенный эффект диакамфа у животных с гетерогенной недостаточностью инсулина // Тез. докл. конференції-презентації антидиабетического препарата диакамф по результатам доклинических испытаний. Харьков, 1994, 5-7.
4. Боднар П.Н., Кононенко Л.О., Мерзликін С.И., Шербак А.В. Использование нового гипогликемизирующего средства диакамф в комплексном лечении больных ИНСД // Человек и лекарство: Тез. докл. IV Рос. конгресса. М., 1997, с.19.

## "САЙЗЕН" У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З ДЕФІЦИТОМ ГОРМОНУ РОСТУ ТА СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА

*І.В.Матлюшко*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 254114  
Київ, Україна*

Гіпофізарний нанізм в останні роки став повністю виліковним захворюванням. Недостатність соматотропного гормону (СТГ) вилікувати неможливо, але можна компенсувати замісною терапією [1, 2]. При своєчасно початому і правильному лікуванні особи з цим захворюванням можуть досягти нормального зросту і вести якісний спосіб життя.

Для лікування соматотропної недостатності використовують гормон росту людини [1, 2]. Нині в Україні нараховуються сотні пацієнтів, у яких є гостра потреба в лікуванні препаратами людського гормону росту. У 1989 році компанією "Ares-Serono" (Швейцарія) був синтезований новий генно-інженерний СТГ "Сайзен" з використанням еукаріотної системи клітин ссавців як клітин-господарів [3].

В даній статті представлені результати клінічного застосування рекомбінантного гормону росту "Сайзен" у дітей з ендогенною недостатністю гормону росту і синдромом Шерешевського-Тернера.

Було обстежено 30 дітей з дефіцитом гормону росту і 3 - з синдромом Шерешевського-Тернера. Критерії для включення хворих у дослідження були такими: 1) зріст нижчий середнього значення для даного хронологічного віку більше, ніж на 2 стандартних відхилення; 2) швидкість росту менша 4 см за рік в 6-12 річному віці; 3) кістковий вік при дефіциті СТГ не перевищує 13 років у хлопчиків и 12 років у дівчаток; 4) відношення показника кісткового віку до хронологічного не більше 0,9; 5) відсутність ознак статевого дозрівання; 6) компенсована функція щитовидної залози і надниркових залоз.

Критерії виключення із дослідження: 1) протипухлинна терапія; 2) тяжкі хронічні соматичні захворювання; 3) цукровий діабет; 4) лікування психотропними засобами.

Гормональна діагностика базувалася на таких дослідженнях: проба з сермореліном (СТГ-релізинг-гормон, GEREФ, 1,0 мкг/кг внутрішньовенно), зразки крові брали до введення та на 30, 60, 90, 120 хв після введення GEREФ; проба з фізичним навантаженням; нічний викид СТГ (після перших двох годин сну). У всіх дітей було виявлено повний дефіцит СТГ – викид гормону в обох пробах не перевищував 4 нг/мл. СТГ у сироватці крові визначали з використанням комерційних РІА наборів [1, 4].

Клінічне обстеження дітей включало: антропометрію (зріст, маса тіла); визначення дефіциту росту, вираженого у середніх квадратичних відхиленнях (SDS); рентгенографію кистей з променевоzap'ястковими суглобами; при потребі – ехоенцефалографію, комп'ютерну або ядерно-магніторезонансну томографію черепа, ультразвукове дослідження щитовидної залози та органів малого таза; загальні і біохімічні аналізи крові і сечі; консультації невропатолога, гінеколога, генетика, окуліста.

"Сайзен" призначали в дозі 0,6 од/кг/тиж, підшкірно, щоденно о 20 години; пацієнтам з синдромом Шерешевського-Тернера – 1 од/кг/тиж щоденно.

Діти з множинним гормональним дефіцитом (2 хлопчики) отримували, окрім "Сайзена", замісну терапію тиреоїдними препаратами (L-тироксин), статевими стероїдами.

Обстеження дітей проводилося до лікування і через 3, 6, 9, 12 міс після лікування.

Ефективність терапії оцінювали при співставленні наступних параметрів: зріст, SDS росту відносно хронологічного віку; швидкість росту (см/міс); коефіцієнт кістковий вік/хронологічний вік (КВ/ХВ); кістковий вік.

В групі обстеження переважали хлопчики (18 хлопчиків). Вік хворих до початку лікування складав від 6 до 16 років, дефіцит кісткового віку – від 2 до 7 років, коефіцієнт відношення кісткового і хронологічного віку - 0,53-0,43, дефіцит росту – від 10 до 30 см, SDS росту – 4,29 – 3,88. Швидкість росту становила не більше 2 см за рік. Дефіцит росту був більше виражений у хворих старшої вікової групи (табл.)

Таблиця. Антропометричні дані пацієнтів перед початком лікування

| Значення показників | ХВ (роки) | КВ (роки) | КВ/ХВ | Ріст (см) | SDS росту | Швидкість росту (см/рік) |
|---------------------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|--------------------------|
| Середнє             | 11,0      | 6,0       | 0,5   | 117       | -4,3      | 2,3                      |
| Максим.             | 16,9      | 12,1      | 0,8   | 144       | -8,1      | 4,0                      |
| Мінім.              | 6,01      | 1,7       | 0,1   | 90,0      | -2        | 1,0                      |

Всі 33 дітей закінчили 12-місячний курс лікування "Сайзеном".

У процесі лікування зросла швидкість росту. Цей показник збільшився з  $2,3 \pm 0,2$  см/рік на початку лікування до  $11,1 \pm 0,4$  см/рік після закінчення повного курсу лікування. Швидкість зросту була вищою у дітей, які раніше не лікувалися препаратами СТГ, ніж у тих, які уже їх отримували. Відмічалася тенденція до зниження швидкості росту із збільшенням строку терапії.

Показники SDS росту мали стійку тенденцію до зменшення упродовж усього строку лікування. Перед початком терапії SDS росту складав  $-4,3 \pm 0,3$  (від -2,0 до -8,1), а через 12 міс –  $-3,3 \pm 0,25$  (від -0,1 до -7,7).

Динаміка кісткового віку і коефіцієнту КВ/ХВ у процесі лікування характеризувалась їх збільшенням у всіх пацієнтів. Так, КВ перед лікуванням дорівнював  $6,0 \pm 0,6$  років, через 12 міс після лікування –  $7,5 \pm 0,6$  років. Показник КВ/ХВ до лікування складав 0,50, через 12 міс після лікування – 0,59. Спостерігалось збільшення маси тіла до 3 кг за рік.

У 3 пацієнок, які отримували "Сайзен", був синдром Шерешевського-Тернера з типовими ознаками захворювання, каріотипом 45, XO та відсутністю ознак статевого дозрівання. Дефіцит росту цих хворих складав 26 см, збільшення росту без лікування становило не більше 3 см/рік. У всіх дівчаток був виражений дефіцит осифікації. На тлі лікування у пацієнок збільшувався ріст до 0,5-0,6 см/міс. Річна прибавка в зрості склала від 6 до 8 см.

Обстеження через кожні 3 міс лікування "Сайзеном" протягом року не виявило відхилень у лабораторних показниках крові і сечі. Протягом усього курсу лікування у дітей були відсутні будь-які побічні реакції на введення

препарату як місцеві, так і загальні, "Сайзен" не спричиняв прискорення диференціювання кісткової тканини і передчасного закриття зон росту. Не було виявлено утворення антитіл до гормону росту. Препарат не впливав суттєво на рівень статевого розвитку.

## **Висновки**

1. Лікування дітей з недостатністю гормону росту препаратом "Сайзен" протягом 12 міс в дозі 0,6 од/кг/тиж обумовлює виражене збільшення зросту, в середньому 11 см за рік.

2. Швидкість росту у першій і другий триместри лікування гормоном росту вища, ніж у наступні третій і четвертий триместри лікування.

3. На тлі лікування "Сайзеном" протягом 12 міс не було відмічено серйозних побічних явищ або негативних зрушень в лабораторних показниках.

4. Рекombінантний гормон росту "Сайзен" є ефективним і безпечним засобом для лікування хворих з ендogenous недостатністю гормону росту.

## **Література**

1. Булатов А.А., Елизарова Г.П., Осипова Т.А., Киселева А.Г. Диагностикумы для определения гормона роста человека на основе радиоиммунологического метода. Гормон роста человека. Пушино, 1988, 64-69.
2. Kaplan S. Clinical Pediatric Endocrinology. Philadelphia, W.B.Saunders, 1990, 149 p.
3. Фофанова О.В. Современные аспекты лечения соматотропной недостаточности у детей // Педиатрия. 1996, № 4, 98-104.
4. Петеркова В.А. Современная диагностика и лечение соматотропной недостаточности // Пробл. эндокринолог. 1997, 43, № 4, 23-24.

## ДО ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ВУЗЛОВОГО ТА БАГАТОВУЗЛОВОГО ЗОБА\*

Ю.І.Караченцев

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 310002 Харків, Україна

За останнє десятиріччя значно зросла кількість захворювань щитовидної залози (ЩЗ). Тільки хворих на аутоімунний тиреоїдит стало в Україні у 10 разів більше порівняно з 1987 р. [1-4]. Підсумки роботи ендокринологічної служби України на конференції у травні 1997 р. (м. Київ) підтвердили також і вірогідну тенденцію до збільшення захворюваності на вузловий та багатовузловий зоб. Зростання захворювань ЩЗ пов'язується, перш за все, з наслідками аварії на Чорнобильській АЕС. Підтвердженням цього припущення є вже давно встановлений японськими та американськими науковцями факт про те, що пік тиреоїдної патології відзначається не відразу після радіаційної катастрофи, а через 9-11 років [5-7].

Наведена вище статистика загострює і онкологічні проблеми щодо новоутворень ЩЗ. Так, підтверджуючи ризик малігнізації вузлів під впливом іонізуючого опромінювання організму хворих, київськими науковцями встановлено значне збільшення захворюваності на рак ЩЗ: якщо в області, порівняно з Україною в цілому, цей показник складав у 1989 р. 0,37 і 0,17 (на 100 тис. населення), то у 1996 р. - 9,1 і 3,7 відповідно [8, 9]. Відмічено зростання питомої ваги раку в структурі тиреоїдної патології з 3,9% до 9,5% і у Прикарпатті [10]. Аналогічна ситуація спостерігається в останні роки і в інших регіонах країни [11].

Онкоризик, обумовлений у хворих на вузловий зоб генетичною схильністю до пухлин (до 15,7 %), реалізується більше, ніж у третини таких пацієнтів [12]. Останнім часом появилися повідомлення про значну злоякісність раків при вузловому зобі [13] та велику частоту їх виявлення - 4,8-29,9 % [10, 14]. Слід також відзначити думку про те, що при солітарних вузлах рак ЩЗ зустрічається у 1,5-2 рази частіше, особливо у дітей [15].

Погіршує стан проблеми, що обговорюється, і відсутність кореляції між тривалістю хвороби і розповсюдженістю раку, тобто злоякісним вузол може стати у будь-який час [16]. Тому вважається, що одним із найважливіших факторів боротьби є час від діагностування вузлового зоба до його видалення [17].

На жаль, клініцисти мають дуже обмежений арсенал сучасних методів діагностики, які б дали змогу вірогідно диференціювати банальний вузол ЩЗ (а за класичними уявленнями — це умовно доброякісна пухлина, яка може в будь-який час малігнізуватися) від раку. Не тільки пальпаторне, рентгенологічне і ультразвукове дослідження не спроможні вирішити цю проблему, а й тонкогілкова пункційна біопсія, діагностична цінність якої в останній час підлягає сумніву [16, 18-20]. Це обумовлено отриманням дуже великої кількості помилковонегативних результатів, що пов'язано з неможливістю мати уявлення про гістологічну структуру усього вузла

\* Редколегія журналу запрошує зацікавлених фахівців взяти участь у дискусії з даного питання.

(особливо на перших етапах його малігнізації з поки що краєвою локалізацією) [10].

Навіть застосування багатократних пункційних досліджень (що дуже травматично для хворих) підвищує чутливість методу у виявленні злоякісних пухлин ЩЗ лише до 68 - 91% [16,21,22]. Крім того, трансформаційні зміни тиреоцитів та дегенеративні і запальні процеси у залозі часто важко диференціювати з неопластичними [21]. Тому тонкоіголова пункційна біопсія, хоч і краща за трепано-щипкову, дрельову, штифтову, є лише допоміжним методом [12], який, на жаль, "не допомагає визначити необхідність хірургічного втручання та зменшити кількість невиправдовано оперованих хворих" [19].

Застосування пентагастринового тесту за допомогою імунорадіометричного аналізу також, певною мірою, дозволяє виявити онкологічні зміни в ЩЗ, але це стосується тільки медулярного раку [23, 24].

Вселяють надію повідомлення, які з'явилися в останні роки, про імуногістохімічну пункційну верифікацію вузлів ЩЗ [14,25,26]. Але і цей, дуже високодіагностичний метод (до речі, у зв'язку з великою вартістю обладнання, цим методом в Україні на теперішній час мають змогу користуватися лише поодинокі лікувальні установи), залишає за собою право на помилку у 4-6% випадків, що не може заспокоювати ані лікарів, ані, тим більше, хворих. Крім того, виявлення рецепторів епідермального фактора росту в малігнізованому адемактозному зобі, більш наявне у хворих з багатовузловим ураженням, ніж при одиничному вузлі, також зменшує діагностичні можливості цього методу [14].

Не дуже переконливими для хворих є деякі дослідження японських вчених, які на аутопсійному матеріалі людей похилого віку, померлих за різними причинами, знайшли у більшості з них в ЩЗ "німі" дрібні аденокарциноми. Але, мабуть, ця обставина і стала однією з причин намагання деяких вчених ревізувати традиційну тактику лікування хворих на вузловий та багатовузловий зоб. Вони стверджують, що дрібні вузли, навіть з чіткою капсулою, не треба оперувати. Дійсно, питання про раціональний підхід до лікувальної тактики вузлових форм зоба останнім часом часто підлягає дискусії, особливо, що стосується дрібних вузлів. Але неможливо не помітити тенденцію до зростання частоти виникнення саме "маленького раку": деякі автори наводять приклади виявлення малігнізації у вузлах розміром до 0,5 см (14,5%), до 1 см (22-94%) [10,14]. Тому, мабуть, переважна більшість такого раку (97%) - випадкові знахідки під час операції [10, 14, 19], що значно погіршує прогноз для хворих, робить його непередбачуваним. Клініцистам відомо, що саме дрібні вузли обумовлюють більшу онкологічну настороженість, що рак може спостерігатися і в не дуже щільному вузлі, що дрібні малігнізовані вузли до великого розміру, на жаль, не "доживають"! А спроби підрахувати вартість для держави так званих, "марних" для хворих операцій (йдеться про ті операції, при яких вузли виявилися доброякісними) здаються безпідставними і навіть негуманними, бо стає питання: "А скільки ж коштує збережене життя тих багатьох, своєчасно оперованих хворих з вузлами ЩЗ, у яких гістологічно встановлено рак?"

Цю думку підтримують Л.Н.Камардін та співав. [27], які вважають, що "сдержанно-консервативная тактика при узловых зобах приводит к росту частоты запущенных форм рака". Такої ж спрямованості в лікувальній тактиці дотримується більшість вітчизняних та закордонних фахівців [10,

14-16, 26, 28, 29].

Ми вважаємо, що до того часу, поки з'явиться доступний для багатьох спеціалізованих лікувальних установ України стовідсотковий метод (або комплекс методів) диференціальної діагностики доброякісного вузлового зоба від раку, обґрунтованою є хірургічна лікувальна тактика. Підтвердженням слушності такої тактики є власний багаторічний досвід клініки Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, яка обслуговує ендокринних хворих з 11 областей України. Аналіз даних, зроблений лише тільки за останній рік, встановив, що з 531 хірургічного втручання на ЩЗ з приводу вузлового та багатовузлового зоба гістологічно підтверджений рак ЩЗ було знайдено у 42 випадках, що становить 7,9%!

Щодо розмірів видалених ракових вузлів, то у 11 хворих (26,2%) вони становили 3-5 см у діаметрі, у 7 хворих (16,7%) — 1,5-3 см, у однієї хворої (2,3%) встановлено конгломератний зоб, у 12 хворих (28,6%) діаметр вузлів становив 1-1,5 см, а у 11 хворих (26,2%) — від 0,3 до 1 см. Тобто більше, ніж у чверті хворих на рак ЩЗ, вузли були дуже дрібними. Крім того, треба також вказати, що у двох з цієї групи хворих проведене під час операції експрес-гістологічне обстеження виявило метастази раку ЩЗ у змінених лімфатичних вузлах.

Вважаємо доцільним навести один клінічний приклад.

Хвора Ч-ш, віком 14 років, прибула у хірургічне відділення клініки з Донської області з діагнозом: аутоімунний тиреоїдит, підозра на вузловий зоб І Б ступеня. З'ясувалося, що батьки хворої консультували дівчину місяць тому в одному з провідних наукових ендокринологічних закладів України, де був виявлений вузол ЩЗ розміром до 1 см у діаметрі з чіткою капсулою. Пункційна біопсія вузла встановила його доброякісність. Фахівці, посилаючись на закордонний досвід, запевнили батьків, що дитина не потребує операції на ЩЗ, оскільки вузол дрібний. Але ця лікувальна тактика не знайшла підтримки у районного ендокринолога м. Дзержинська, який дав направлення до нашої клініки. Знову зроблене аналогічне обстеження нічого нового не дало. Користуючись загальновідомими лікувальними принципами, пов'язаними з онкологічною настороженістю при вузлових формах зоба, дівчинці була призначена операція. Згода батьків отримана. Під час операції у лівій частці ЩЗ знайдено кістозний вузол овальної форми з чіткою капсулою, приблизно 0,8-1 см у діаметрі. Оточуюча вузол тканина та друга частка залози були не змінні. Зроблена субтотальна субфасціальна резекція ЩЗ з вузлом по О.В.Ніколаєву. Залишок зліва - вагою біля 3 г. Післяопераційний перебіг — без ускладнень. Гістологічно (№ 4619-23) — недиференційований рак щитовидної залози.

Отже, в даному випадку хірургічна лікувальна тактика була обґрунтованою.

## Література

1. Чебан А.К., Ливкутник А.Е., Головач Р.Э. Реализация аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Тез. докл. радиологического съезда (Пушино, апрель 1993 г.). Пушино, 1993, 1095-1096.
2. Пилипенко Н.И., Афанасьева Н.И. и др. Динамика тиреоидной патологии на востоке Украины за 1984-1994 годы // Тез. доп. Українського конгресу радіологів (Київ, 15-18 травня 1995 р.). К., 1995, 179-180.
3. Сиваченко Т.П., Авраменко А.И. и др. Формирование тиреоидной патологии у детей Киевской области и г.Киева после Чернобыльской катастрофы // Тез. доп. Українського конгресу радіологів (Київ, 15-18 травня 1995 р.). К., 1995, с. 183.
4. Karachenzev Ju., Gopcalova I., Korobov A. et al. The effect of low temperatures on the thyroid gland and lazerotherapy in the complex treatment of autoimmune thyroiditis patients // Lasers at the dawn of the third mil lenium: International laser congress (Greece, 24-27 sept. 1996). Greece, 1996, 17, p. 59.

5. Socolow E., Hashizume A., Neviishi S. Niitani R. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of findings in Hiroshima and Nagasaki //N. Engl. J. Med. 1963, **268**, 406-410.
6. Lonard R., Peglia D., Larson P. et al. Review of Medical Findings in Marshallese Population Twenty Six Years after Accidental Exposure to Radioactive Fallout, BNL 51261, NTIS, 1980.
7. De Groot L., Hoyer K., Refetoff S. et al. Serum albumin and antibodies in the diagnosis of thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1977, **45**, 1220-1223.
8. Мамчич В.И., Сиваченко Т.П., Погорелов А.В. Тактика хирургического лечения узловых форм эутиреоидного зоба у жителей Киевской области // Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Тез. докл. Всесоюз. симпози. по хирургической эндокринологии (Харьков, 27-29 июня 1991 г.). Харьков, 1991, 58-59.
9. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 1996 рік //36. табл. /За ред. А.Д.Чорноброва, К.А.Фаюк, І.В.Комісаренка. К., Укр. наук.-практ. центр ендокрин. хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. 1997, табл. 18.
10. Макарь Р.Д., Чеповский В.С. Актуальные аспекты рака щитовидной железы в Прикарпатье //Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Тез. докл. Всесоюз. симпози. по хирургической эндокринологии (Харьков, 27-29 июня 1991 г.). Харьков, 1991, 51-54.
11. Комісаренко І.В., Рибаків С.Й., Коваленко А.Є. та ін. Спосіб тиреоїдектомії у хворих на рак щитовидної залози // Ендокринологія. 1996, **1**, № 2, 105-109.
12. Камардин Д.Н., Романчишин А.Ф., Гостимский А.В. и др. Особенности диагностики и принципы хирургического лечения аденоматозного эутиреоидного зоба //Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Тез. докл. Всесоюз. симпози. по хирургической эндокринологии (Харьков, 27-29 июня 1991 г.). Харьков, 1991, 25-27.
13. Hales I.B., McElduff A., Crummer P. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, **75**, № 3, 886-889.
14. Sugeno A., Masuda H., Komatsu M. et al. Adenomatous goiter: therapeutic strategy, postoperative outcome and study of epidermal growth factor receptor // Brit. J. Surg. 1992, **79**, № 5, 404-406.
15. Черенко М.П. Осложнения при операциях на щитовидной железе. К.: Здоров'я, 1977. 109 с.
16. Пинский С.Б., Калинин А.П., Крутляков И.М. Редкие заболевания щитовидной железы. Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1989. 170 с.
17. Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C. et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients //J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, **75**, № 3, 714-720.
18. Бондаренко В.О., Богин Ю.Н., Орлов В.М. и др. Прицельная аспирационная тонкоигльная пункция под контролем эхотомографии в диагностике заболевания щитовидной железы //Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Тез. докл. Всесоюз. симпози. по хирургической эндокринологии (Харьков, 27-29 июня 1991 г.). Харьков, 1991, 11-12.
19. Maxwell J. G., Scallion R.R., White W.C. et al. Fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery in the Community Hospital //Am. J. Surg. 1996, **172**, № 5, 529-535.
20. Amor H., Oberhofer R., Ober A. Malignant tumors of the thyroid //Guide to the Epidemiology and Prevention of Endemic Goiter. 1993, 91-95.
21. Каменева Т.Н., Богатырев О.П., Лисневская Е.А. и др. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы //Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Тез. докл. Всесоюз. симпози. по хирургической эндокринологии (Харьков, 27-29 июня 1991 г.). Харьков, 1991, 34-35.
22. McHenry C. R., Raeburn C., Strickland Th. et al. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer //Am. J. Surg. 1996, **172**, № 6, 486-490.
23. Barbot N., Calmettes C., Schuffenecker J. et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin //J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1994, **78**, № 1, 114-120.
24. Pacini F., Fontanelli M., Fugazzola L. et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma //J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1994, **78**, № 4, 826-829.
25. Akslen L., Myking A., Salvessen H., Varhaug G. Prognostic impact of EGF-receptor in papillary thyroid carcinoma //Br. J. Cancer. 1993, **68**, N 4, 808-812.

26. Hoelting T., Siberstein A.E., Clark H. et al. Epidermal growth factor enhances proliferation, migration and invasion of follicular and papillary thyroid cancer in vitro and in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1994, **79**, № 2, 401 - 408.
27. Камардин Л.Н., Петров В.Ю., Романчишин А.Ф. и др. Диагностика и хирургическая тактика лечения шейно-загрудинного аденоматозного зоба и рака щитовидной железы // *Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Тез. докл. Всесоюз. симпозиум по хирургической эндокринологии (Харьков, 27-29 июня 1991 г.)*. Харьков, 1991, 30-31.
28. Амирова Н.А., Слисаренко С.С., Аликберова Л.Р. Тактика при узловых поражениях и раке щитовидной железы // *Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Тез. докл. Всесоюз. симпозиум по хирургической эндокринологии (Харьков, 27-29 июня 1991 г.)*. Харьков, 1991, 5-6.
29. Yasumoto K., Miyagi C., Nakashima T. et al. Papillary and follicular thyroid carcinoma: the treatment results of 375 at the National Kynshu Cancer Centre of Japan // *J. Laryng. Otol.* 1996, **110**, № 7, 657-662.

## Пам'яті Ром-Бугославської Олени Семенівни



Після тяжкої і тривалої хвороби 14 травня 1998 р. померла Олена Семенівна Ром-Бугославська, ендокринолог, доктор медичних наук, академік Екологічної академії України, керівник лабораторії біохімії ендокринних захворювань Українського НДІ фармакоterapiї ендокринних захворювань (м.Харків).

Ром-Бугославська О.С. народилася 26 січня 1933 р. у сім'ї лікарів. У 1956 р. закінчила з відзнакою лікувальний факультет Харківського медичного інституту. Свій трудовий шлях почала у м.Ворошиловграді, де працювала терапевтом. У 1957 р. була переведена до м.Харкова на посаду лікаря-терапевта медсанчастини Заводу транспортного машинобудування ім.Малишева, а потім - Харківського тракторного заводу. Після спеціалізації з електрокардіографії працювала у Харківському військовому шпиталі ординатором, а потім - начальником відділення функціональної діагностики.

Наукову діяльність Олена Семенівна розпочала працюючи лікарем практичної охорони здоров'я. У 1966 р. вона захистила дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук. З 1967 р. її життя було пов'язане з Українським НДІ фармакоterapiї ендокринних захворювань, де вона працювала спочатку на посаді завідувачої лабораторією функціональної діагностики, після захисту докторської дисертації у 1974 р. - старшого наукового співробітника відділення ендокринної патології підшлункової залози, а з березня 1978 р. - керівника лабораторії біохімії ендокринних захворювань.

За період роботи в інституті Олена Семенівна очолювала такі наукові напрямки: дослідження стану серцево-судинної системи при ендокринних захворюваннях, вивчення механізмів центральної регуляції ендокринних функцій, механізмів дії гормонів та ін. Вона була основоположником вивчення епіфізарно-тиреоїдних взаємозв'язків, в останні роки життя багато зусиль віддавала розробці та доклінічному вивченню нових речовин з тиреостатичною дією.

Олена Семенівна - автор більше ніж 250 наукових робіт, інформаційних листів, методичних рекомендацій, патентів. Під її керівництвом захищено 5 кандидатських дисертацій.

Наукову діяльність Ром-Бугославська О.С. завжди поєднувала з наданням допомоги практичній охороні здоров'я. Протягом багатьох років була куратором з ендокринології у Кіровоградській області, виступала з лекціями для лікарів-ендокринологів на учбових зборах. Як голова медичної секції районного відділення товариства "Знання" Олена Семенівна постійно читала лекції для працівників заводів і фабрик м.Харкова, трудівників села у самих віддалених районах Харківської області.

Цю людину визначали гострий розум, велика працездатність, відданість науці.

Світла пам'ять про Ром-Бугославську О.С., надзвичайну людину та вченого, назавжди залишиться у серцях тих, хто її знав.