

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

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

1998

Том 3, №2

Науково-практичний журнал

Заснований у 1996 р.

Київ

© Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, 1998

*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

Головним спонсором журналу є фірма

Hoechst 

Свідоцтво про державну реєстрацію - КВ № 1600 від 19.06.95

Здано до набору 1.10.98. Підп. до друку 30.11.98. Формат 70x108/16. Офсетний друк.
Ум.-друк. арк. 11,5. Тираж 250.

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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

- Вміст інсуліну у крові учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС
Н.О. Зуєва, А.М. Коваленко, Б.М. Маньковський, Т.І. Герасименко, А.С. Єфімов 124
- Новые подходы к организации процесса лечения детей и подростков, больных сахарным диабетом
Л.А. Стулий, Н.В. Филиппова, Л.Д. Никитина, С.А. Чумак, Е.А. Будрейко, Э.А. Михайлова 133
- Абсолютна кількість природних кілерів та їхня активність при експериментальному генетично детермінованому цукровому діабеті I та II типів
В.Ф. Чеботарьов, Т.Ф. Захарченко 141
- Відновлення деяких показників функціонального стану репродуктивної системи у шурів після тимектомії під впливом мембранного чинника тимуса
О.Г. Резников, Н.Д. Носенко, [С.В. Варга], Л.В. Тарасенко, П.В. Сініцин, Л.В. Чайковська, Л.М. Бикова, Б.В. Олійник 151
- Вплив руйнування латерального ядра перегородки мозку на фотоперіодичні зміни андрогенної функції сім'яників шурів
І.І. Заморський 156
- Новые патогенетические подходы к терапии мальчиков-подростков с задержкой полового развития
С.И. Турчина 163
- Проблема диагностики тиреопатий у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: влияние зафиксированной дозы облучения и йодной профилактики на частоту гипотиреоза
Н.Д. Халангот 169
- Хроноритми функції щитовидної залози у хворих на дифузний токсичний зоб та гіпотиреоз
Н.В. Кривич 176
- Особливості перебігу процесів вільнорадикального окислення ліпідів у лабораторних тварин за умов надлишку та дефіциту тиреоїдних гормонів
О.В. Сомова, [О.С. Рам-Бугославська], Т.М. Овсяннікова, В.О. Філенко 184
- Огляди**
- Іонізуюче випромінювання і статевий розвиток чоловічого організму
Т.П. Безверха, Є.В. Луцицький, Н.П. Корнюшенко 190
- Аутоімунний тиреоїдит (сучасні погляди на етіопатогенез та діагностику)
Ю.І. Караченцев 203
- Синдром аутоімунної поліендокринопатії
П.М. Боднар, Ю.І. Камісаренко 211
- Значення змін гомеостазу кальцію у клітинних механізмах розвитку діабетичних ангіопатій
О.П. Костюк 221
- Короткі повідомлення**
- Діагностичні можливості термографії у хворих з діабетичними мікроангіопатіями нижніх кінцівок
А.П. Дуднік 233
- Підсумки епідеміологічних досліджень типів вуглеводного обміну у практично здорових людей
Н.Я. Ференсович 236

Клінічні лекції

Еволюція дієтотерапії цукрового діабету
А.С. Єфімов, Н.А. Скробонська

240

Ювілеї

Борис Олексійович Зелінський
Владислав Якович Кононенко
Ярослав Григорович Бальон
Андрій Семенович Єфімов

249
250
251
252

ВМІСТ ІНСУЛІНУ У КРОВІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Н.О. Зуєва,* А.М. Коваленко**, Б.М. Маньковський,* Т.І. Герасименко***,
А.С.Єфімов*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 254114 Київ; **Інститут клінічної радіології НЦРМ АМН України, 254075 Київ; ***Державний університет ім.Т.Г.Шевченка, 252030 Київ

Обстежено 145 ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС віком від 25 до 56 років з сумарною поглиненою дозою 10-100 сГр. З них 16 осіб страждали на цукровий діабет (ЦД) II типу тривалістю до 3 років. У ЛНА, що працювали не довше 3 місяців в 30-кілометровій зоні ЧАЕС у 1986-1987 рр. в умовах гострого радіоекологічного та психогенного стресу, протягом 3-4 років після виходу з зони реєстрували підвищення концентрації інсуліну у крові з поступовим зниженням показника до нормальних величин. Однак, під час проведення інсулінової проби у цих осіб на тлі нормального рівня базальної секреції інсуліну помічено відсутність регуляторного ефекту гормону – введення інсуліну не супроводжувалося зниженням концентрації глюкози у крові. Результати глюкозо-толерантного тесту (ГТТ) в аналогічній групі через 11 років після аварії засвідчили, що на тлі пласкуватої кривої концентрації глюкози спостерігалось неадекватне підвищення концентрації інсуліну в крові. Гіперінсулінемію виявлено також у ЛНА, що тривалий час працювали у 30-кілометровій зоні ЧАЕС в умовах хронічного радіоекологічного та психогенного стресу. Найвищий вміст базальної концентрації інсуліну в крові виявлено у хворих на ЦД II типу. Отримані дані свідчать про формування у обстежених груп ЛНА гіперінсулінемії і інсулінорезистентності - важливих патогенетичних складових метаболічної і судинної патології.

Ключові слова: ліквідатори наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, радіоекологічний стрес, метаболічний синдром "X".

Порушення гормональної регуляції у потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС виявлялось змінами не тільки у тиреоїдному статусі, але й на системному та клітинному рівнях з розвитком синдрому дезадаптації. Загальновідомо, що дезадаптаційний синдром на системному рівні проявляється дисбалансом і/або дисхронозом вироблення таких основних регуляторних гормонів, як АКТГ, глюкокортикоїди, катехоламіни, інсулін. Підвищення рівня останнього помічено у разі різних видів стресу [1]. Стресорними чинниками Чорнобильської катастрофи, що впливають на зоров'я людей, є радіоекологічний та психогенний [2]. У літературі активно обговорюється роль гіперінсулінемії і/або інсулінорезистентності як одного з основних патогенетичних чинників ризику щодо артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця [3]. Припускають, що в основі інсулінорезистентності лежать складні біохімічні порушення, що створюють основу метаболічного синдрому, який є поєднанням артеріальної гіпертензії і/або ішемічної хвороби серця, дисліпопротеїдемії з наявністю цукрового діабету (або порушення толерантності до глюкози) чи без, і змін коагуляційних властивостей крові [5]. Зважаючи на те, що серцево-судинні захворювання є однією з найчастіших причин інвалідації та смертності потерпілих унаслідок аварії на ЧАЕС [1, 4], метою роботи було вивчення концентрації інсуліну і чутливості до нього тканин як у базальних умовах, так і при проведенні адекватних функціональних проб у ЛНА на ЧАЕС.

Матеріали і методи

Групи обстежених склалися з ЛНА, що зазнали впливу радіоекологічного і психогенного стресу, з нормальною масою тіла, з сумарною поглиненою дозою до 100 сГр, а також осіб, що зазнали впливу тільки психогенного стресу, і практично здорових мешканців м. Києва. У осіб, що перенесли різні види стресу, проаналізовано соматичну патологію за даними обстежень лікарями різного профілю.

До I групи належали ЛНА, що були в умовах гострого радіоекологічного і психогенного стресу (72 чоловіків віком 25-45 років). Тривалість роботи з ліквідації наслідків аварії у них не перевищувала 3 міс у 1986 - 1987 рр. Концентрацію інсуліну визначали (набір "рио-ИНС-ПГ-¹²⁵I", Беларусь) по закінченню робіт з ліквідації наслідків аварії, через 2-3 роки і через 4-5 років (в 1991-1992 рр.). У 24 ЛНА з цієї групи визначали концентрацію С-пептиду (набір "Byk-Sangtec Diagnostica") одразу після закінчення роботи в 30-кілометровій зоні. У 20 осіб з цієї групи, після зниження базального рівня інсуліну в 1991-92 рр. до нормальних значень, було проведено інсулінову пробу (вводили внутрішньом'язово 0,1 од. інсуліну "актрапід" на 1 кг маси тіла). Вивчали концентрації інсуліну і глюкози в крові перед проведенням проби та через 15, 30 і 45 хв після введення інсуліну.

До II групи увійшли 25 військовослужбовців (чоловіків віком 19 - 25 років), що зазнали впливу гострого психогенного стресу обов'язкової служби в армії проти своєї волі [6,7]. На момент обстеження всі вони перебували в стаціонарі військового госпіталю, куди потрапили через півроку служби. До служби в армії їх вважали практично здоровими (група порівняння для I групи). У 18 з них визначали концентрацію С-пептиду, у 20 проведено інсулінову пробу за зазначеною вище методикою.

III група складалася з 17 ЛНА, що перебували в умовах гострого радіоекологічного і психогенного стресу. Група за складом ідентична I групі. Через 11 років після аварії на тлі проведення перорального глюкозотолерантного тесту (75 г глюкози натще) визначали вміст інсуліну (набір "RIA-SAX-Insulin") і глюкози у крові натще та через 30, 60 і 120 хв після навантаження.

IV група - 48 ЛНА віком 30 - 52 роки, що перенесли хронічний радіоекологічний та психогенний стреси, тривалий час працювали в 30-кілометровій зоні ЧАЕС (з 1986-1987 рр. до 1993-1994 рр.). У них визначали концентрацію інсуліну в базальних умовах за допомогою імуноферментного аналізу (набір "Еколаб", Росія).

V група - 16 ЛНА, хворих на ЦД II типу з тривалістю захворювання до 3 років на момент обстеження у 1993-1994 рр. Мали вік 32 - 56 років, перенесли хронічний радіоекологічний та психогенний стреси. Тривалий час працювали в 30-кілометровій зоні ЧАЕС (з 1986-1987 рр. до 1993-1994 рр.). У них визначали концентрацію інсуліну в крові у базальних умовах (набір "Еколаб", Росія).

VI група - 25 учасників бойових дій в Афганістані 1990-1994 рр. віком 30 - 50 років, що перенесли хронічний психогенний стрес воєнного часу (група порівняння для IV і V груп).

VII група - 25 практично здорових мешканців м. Києва.

Результати та їх обговорення

У ЛНА, що працювали у зоні в 1986-1987 рр. протягом 3 міс, виявлено підвищення базальної концентрації інсуліну і С-пептиду у крові після закінчення робіт, збереження підвищеного вмісту інсуліну у крові через 2 - 3 роки і зниження до норми тільки через 4 - 5 років після виведення із зони (табл.1). Змін концентрації глюкози в крові у цих осіб не помічали (результати не наведено). У тих, хто зазнав впливу тільки гострого психогенного стресу (військовослужбовці), спостерігалось невірогідне підвищення концентрації інсуліну та С-пептиду у крові. У ЛНА, що тривалий час працювали в 30-кілометровій зоні і зазнали впливу хронічного радіоекологічного та психогенного стресу, базальна концентрація інсуліну була помітно вищою, особливо у хворих на ЦД (табл. 2), ніж у тих, що зазнали впливу тільки хронічного психогенного стресу (учасники бойових дій в Афганістані). Це свідчить про гіперінсулінемію у ЛНА всіх груп.

Таблиця 1. Показники концентрації інсуліну і С-пептиду у крові ЛНА після гострого радіоекологічного та психогенного стресу і в осіб, що зазнали впливу тільки гострого психогенного стресу (військовослужбовці)

Показник	Здорові особи	Військово-службовці	ЛНА		
			1986-1987 рр.	1989-1990 рр.	1991-1992 рр.
Інсулін, пмоль/л	63,2±14,3 (25)	84,0±1,4 (25)	128,6±8,7* (72)	115,3±10,6** (60)	86,6±12,7 (54)
С-пептид, нкг/л	0,88±0,12 (25)	1,14±0,07 (18)	2,36±0,5* (24)		

Примітка. Тут і в табл.2: кількість осіб у групі (n) вказана у дужках. * - $P \leq 0,02$, ** - $P \leq 0,05$ - вірогідність щодо військовослужбовців.

Таблиця 2. Концентрація інсуліну у крові ЛНА після хронічного радіоекологічного і психогенного стресу та в осіб, що зазнали впливу тільки хронічного психогенного стресу (учасники бойових дій в Афганістані)

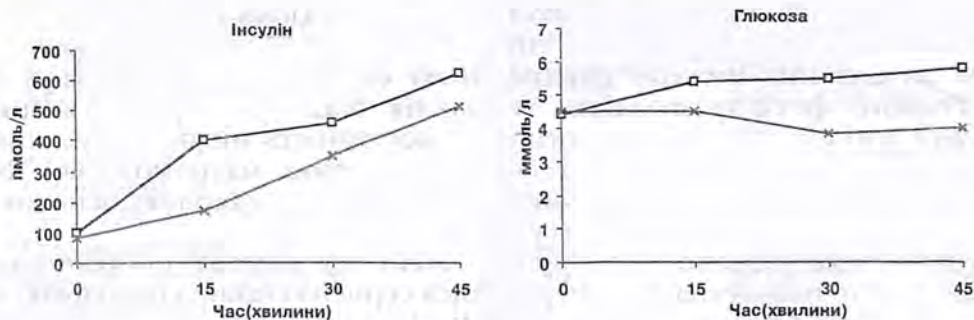
Показник	Здорові особи	Учасники війни в Афганістані	ЛНА	ЛНА з ЦД II типу
Інсулін, пмоль /л	84,5±2,8 (25)	98,6±10,1 (25)	129,4±12,6** (48)	170,3±15,8* (16)

Спираючись на отримані дані, складно відповісти на запитання про розвиток у ЛНА інсулінорезистентності. Тому наступним етапом роботи було вивчення концентрації інсуліну і глюкози на тлі функціональних навантажувальних проб - інсулінової і глюкозотолерантного тесту. Результати проведення інсулінової проби у ЛНА, що зазнали гострого радіоекологічного та психогенного стресу, після зниження у них базальної концентрації інсуліну до нормальних значень (приблизно через 5 років після закінчення робіт з ліквідації наслідків аварії), проілюстровано на мал. 1.

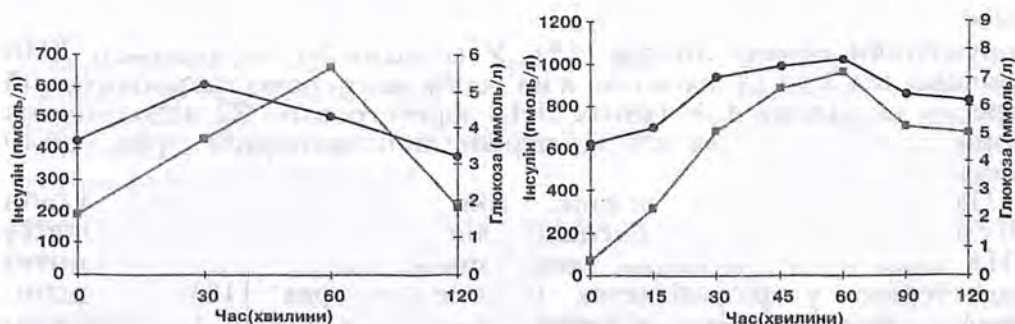
Після введення екзогенного інсуліну у ЛНА на тлі зростання концентрації інсуліну в крові не спостерігалось закономірного зниження концентрації глюкози, а, навпаки, помітним було навіть незначне її підвищення порівняно з показниками групи осіб, що зазнали впливу гострого психогенного стресу. У останніх на тлі підвищення рівня інсуліну зареєстровано адекватне зниження вмісту глюкози. Ці результати можуть свідчити про порушення взаємодії інсуліну з інсуліночутливими тканинами організму у ЛНА.

У ЛНА, що зазнали впливу гострого радіоекологічного і психогенного стресу, через 11 років після аварії проведено тест толерантності до глюкози з одночасним визначенням базальної концентрації інсуліну і глюкози натще, а також через 30, 60 і 120 хв (мал.2). Результати тесту продемонстрували вищу базальну концентрацію

інсуліну і незбіг часових піків максимальної концентрації глюкози (через 30 хв) і інсуліну (через 60 хв), а також пласкуватий тип кривої глюкозотолерантного тесту. Звертає на себе увагу також низький рівень глікемії через 120 хв ($3,2 \pm 0,4$ ммоль/л) і високий - інсуліну ($210,0 \pm 10,0$ пмоль/л). Порівняння типу кривих у ЛНА з “класичною” нормою у здорових мешканців м.Києва, наведених на мал.3 (дані мал.3 опубліковані нами раніше [8]) дозволяє відзначити цілий ряд суттєвих відмінностей. Так, у “класичному” варіанті збігаються в часі через 60 хв максимуми концентрації глюкози і інсуліну. Окрім того, звертає на себе увагу низька базальна концентрація інсуліну в групі здорових осіб - $59,0 \pm 2,4$ пмоль/л. Це порівняння дає підстави припустити, що у ЛНА рівень глікемії підтримується в нормі за рахунок високої концентрації інсуліну, а такий механізм свідчить на користь гіперінсулінемії і/або інсулінорезистентності у обстежених нами ЛНА.



Мал.1. Вміст інсуліну і глюкози у крові ЛНА, що перенесли гострий радіоекологічний і психогенний стреси (□) та в осіб, що перенесли тільки психогенний стрес (×) після введення екзогенного інсуліну.



Мал.2. Концентрація інсуліну (■) та глюкози (●) у крові ЛНА через 11 років після закінчення робіт у зоні на тлі глюкозотолерантного тесту.

Мал.3. Концентрація інсуліну (■) та глюкози (●) у крові здорових осіб на тлі перорального глюкозотолерантного тесту.

Принциповим моментом цієї роботи є те, що визначення вмісту інсуліну в крові проводили не тільки в базальних умовах, але й під час

проведення функціональних проб. Це нам дозволило оцінити не тільки продукцію інсуліну, але й чутливість до нього тканин і таким чином виявити інсулінорезистентність. В роботі не використовували методу "clamp", яка є "золотим" стандартом [9], оскільки зараз є дані літератури про високий кореляційний зв'язок між результатами, що отримані під час проведення тесту толерантності до глюкози, і чутливістю до інсуліну, з одного боку, і методом "clamp", з іншого [5].

Згідно з даними літератури, нормоглікемію на тлі інсулінорезистентності пояснюють підвищенням активності ферменту глюкокінази в β -клітинах [10]. Про можливість розвитку у даного контингенту осіб інсулінорезистентності свідчать і дані, що опубліковані раніше. Так, під час вивчення структурного стану мембран еритроцитів у ЛНА, що зазнали впливу хронічного радіоекологічного і психогенного стресу, було помічено зниження занурення білків у ліпідний матрикс, зменшення об'ємних розмірів білків з виходом тирозилів на поверхню білкової глобули. Причому найбільше цей процес був виражений у хворих на ЦД II типу тривалістю від кількох місяців до 3 років [11]. Враховуючи те, що інсуліновий сигнал передається у середину клітин після зв'язування інсуліну специфічною субодиницею рецептора і подальшого фосфорилування тирозилів білків мембрани, в цій ситуації логічно припустити погіршену доступність місць зв'язування для інсуліну (переміщення їх усередину білкових макромолекул) на мембранах клітин. Цей феномен може бути молекулярною основою розвитку інсулінорезистентності у обстежених ЛНА.

Аналіз захворюваності у групах ЛНА на момент обстеження засвідчив, що найчастіше спостерігається серцево-судинна патологія, в структурі якої головна роль належить гіпертонічній хворобі серця, атеросклерозу і гіперкоагуляційному синдрому. Помітної різниці в розподілі діагнозів хвороб залежно від періоду і тривалості роботи в зоні не спостерігалось. В той же час у групах осіб, що перенесли психогенний стрес, частіше уражуються органи травлення. Окрім того, звертає на себе увагу ще й той факт, що у багатьох ЛНА виявляють досить високий відсоток ліпом шкіри, які, можливо, пов'язані з порушенням обміну ліпідів [12]. У середньому на кожного ЛНА припадає від 7 до 13 діагнозів, а на особу, що перенесла психогенний стрес, – не більше 4. У групах ЛНА зареєстровано 29 нозологічних форм хвороб, а в групах осіб, що перенесли психогенний стрес, – до 10 (табл.3).

Патофізіологічний зв'язок між гіперінсулінемією і/або інсулінорезистентністю та високим рівнем серцево-судинної патології у ЛНА може бути пояснений таким чином. Інсулін стимулює синтез холестерину у фібробластах і мононуклеарах [13]. З часом, гіперінсулінемія сприяє підвищенню синтезу ліпідів артеріальною стінкою, в той час як за низької концентрації інсуліну спотерігаються протилежні зміни [14]. Таким чином, саме атерогенний потенціал інсуліну, який лежить у основі розвитку атеросклеротичного ураження судинної системи, може реалізуватися і прямо, і через вплив на метаболізм ліпідів [15]. Як вказано у роботі [16], інсулін справляє прямий тонізуючий ефект на гладенькі м'язи судин, що в фізіологічних умовах нівелюється виділенням вазодилататорів ендотелієм, зокрема азоту оксиду. За наявності атеросклеротично зміненого ендотелію

фізіологічна регуляція тону судин буде порушена і сам по собі інсулін сприятиме вазоконстрикції. Окрім цього, відомі антинатрійуретичний ефект інсуліну [17], а також його безпосередня здатність стимулювати симпатoadреналову систему [18]. У структурі захворюваності ЛНА також далеко не останнє місце займає гіперкоагуляційний синдром. Цей стан також може бути пов'язаний з гіперінсулінемією, оскільки інсулін підвищує активність інгібітора плазміногену [19].

Таблиця 3. Розподіл діагнозів захворювань в групах осіб, що перенесли радіоекологічний і психогенний стрес (ЛНА) та в групі осіб, що зазнали впливу тільки психогенного стресу (ПС).

Захворювання, що найчастіше зустрічаються у ЛНА	Захворювання, що найчастіше зустрічаються у групах осіб, що перенесли психогенний стрес	
	Гострий ПС	Хронічний ПС
Гіпертонічна хвороба - 75,2% ІХС - 44,8% Атеросклероз - 40%	Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки - 52%	Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки - 56%
Енцефалопатія - 40% Остеохондроз - 60% Анемія - 20%	Хронічні гастрити - 60%	Хронічні гастрити - 60%
Гіперкоагуляційний синдром - 60% Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки, ерозивний гастрит, бульбіт, гастродуоденіт - 60%	Дискінезії жовчовивідних шляхів - 32%	Жовчнокам'яна хвороба, дискінезії жовчних шляхів - 32%
Хронічний холецистит, гепатит, жовчнокам'яна хвороба - 40% Бронхіт - 20% Бронхіальна астма - 4,8% Фонова ретинопатія - 13,8% Ураження щитовидної залози - 6,9% Ураження сечостатевої системи - 20% Ліпомаскіри - 17,9% Цукровий діабет II типу - 11% Інші захворювання - 20%	Хронічний гепатит - 20% Вегетосудинна дистонія - 32% Бронхіт - 20%	Хронічний гепатит - 60% Гіпертонічна хвороба - 10% ІХС - 10% Енцефалопатія - 40% Остеохондроз - 60% Ураження сечостатевої системи - 40%

Таким чином, наявність у обстежених нами ЛНА гіперінсулінемії і інсулінорезистентності та серцево-судинної патології й гіперкоагуляції, за даними обстежень лікарями різного профілю, наводять на думку про можливість формування у цього контингенту осіб метаболічного "X"-подібного синдрому.

Висновки

1. Аналіз соматичної патології показав, що у ЛНА, що перенесли

радіоекологічний стрес, переважає серцево-судинна патологія – гіпертонічна хвороба, ІХС і гіперкоагуляційний синдром. У групі осіб, що зазнали впливу психогенного стресу, переважають захворювання органів травлення.

2. У всіх осіб, що перебували в умовах радіоекологічного стресу, зареєстровано гіперінсулінемію в різні періоди після аварії, причому найвища концентрація інсуліну була у хворих на ЦД II типу.

3. У ЛНА після зниження базального рівня інсуліну у крові (приблизно через 5 років після виходу із зони) під час проведення інсулінової проби зареєстровано часткову інсулінорезистентність: невірогідне підвищення вмісту глюкози у крові замість нормального зниження її на тлі екзогенної гіперінсулінемії.

4. Під час проведення тесту толерантності до глюкози у ЛНА концентрація глюкози у крові підтримується у нормальних межах за рахунок більшого вмісту інсуліну, що свідчить про наявність інсулінорезистентності.

5. Тісний зв'язок патології серцево-судинної системи, гіперкоагуляції і гіперінсулінемії і/або інсулінорезистентності у обстежених нами ЛНА дає підстави припускати можливість формування у цієї групи осіб метаболічного синдрому "X".

Література

1. Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара. К.: Наукова думка, 1995. 559 с.
2. Коваленко А.Н. Дезинтеграция систем гормональной регуляции человека при старении и радиационном воздействии. Автореф. дис. докт. мед. наук. К., 1996. 45 с.
3. Steiner J. Specific risk of diabetes for atherosclerosis. Amsterdam: Excerpta Medica, 1994. 28 p.
4. Статистичний довідник. Показники здоров'я і надання допомоги населенню України, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС. 1987-1995. К.: МОЗ України, МінЧорнобиль України, 1996. 400 с.
5. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition // Ann. Rev. Med. 1993, 44, 121-131.
6. Кустов Л. А., Бержеленко И. И. Особенности адаптации молодых солдат к военной службе // Воен.-мед. журн. 1981, №8, 45 - 47.
7. Комаренко Д. И., Калуженко Р. К. К вопросу об адаптационном периоде у молодых военнослужащих // Сб. науч. работ врачей ордена Ленина Ленинградского военного округа. Л., 1982, 207 - 208.
8. Ефимов А. С. Предиабет: патогенетическая сущность, диагностика // Пробл. эндокринол. 1978, 24, №5, 17 - 25.
9. De Fronzo R.A., Tobin I.D., Andreas R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance // Am. J. Physiol. 1979, 237, E214-E223.

10. Chen C., Hosokawa H., Bumbalo L.M., Leahy J.L. Mechanism of compensatory hyperinsulinemia in normoglycemic insulin resistant SHR rats: augmented enzymatic activity of glucokinase in b-cells // J. Clin. Invest. 1994, **94**, 399 - 404.
11. Зуева Н.О. Структурні властивості мембран еритроцитів у здорових і хворих на цукровий діабет, що постійно працювали в 30-кілометровій зоні ЧАЕС в 1986-1994 рр. // Ендокринологія. 1997, **2**, № 2, 45-49.
12. Потоцкий И.И. Кожные и венерические болезни. К.: Здоров'я, 1978. 297 с.
13. Paolisso G., Ferrannini E., Sgambato S. et. al. Hyperinsulinemia in patients with hypercholesterolemia // J. Clin. Endocrinol. Metabol 1992, **75**, № 6, 1409-1412.
14. Stout R. W. The effect of insulin and glucose on sterol synthesis in cultured rat arterial smooth muscle cells // Atherosclerosis. 1977, **27**, 271-278.
15. Stout R. W. Insulin and atheroma: 20-yr perspective // Diabetes Care, 1990, **13**, 631-654.
16. Hui-yuan Wu, Joung J. Jeng, Chung-jun Jue et. al. Endothelial dependent vascular effects of insulin and insulin-like growth factor I in the perfused rat mesenteric artery and aortic ring // Diabetes. 1994, **43**, 1027-1032.
17. DeFronzo R.A., Cooke C.R., Andres R et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man // J. Clin. Invest. 1975, **55**, 845 - 855.
18. Liang C., Doherty G.U., Faillace R. et al. Insulin infusion in conscious dogs: effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows and plasma catecholamines // J. Clin. Invest. 1982, **69**, 1321-1336.
19. Mehta J., Mehta P., Lawson D., Saldeen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations // J. Am. Coll. Cardiol. 1987, **9**, 263-268.

Содержание инсулина в крови участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС

Н.А. Зуева*, А.Н. Коваленко**, Б.Н. Маньковский*, Т.И. Герасименко***, А.С.Ефимов*
 *Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко, АМН Украины, 254114 Киев; **Институт клинической радиологии НЦРМ АМН Украины, 254075 Киев; ***Государственный университет им. Т.Г.Шевченко, 252030 Киев, Украина

Обследованы 145 ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС в возрасте от 25 до 56 лет. Суммарные поглощенные дозы находились в диапазоне 10-100 сГр. Из них 16 человек страдали сахарным диабетом II типа длительностью до 3 лет.

У ЛПА в течение ближайших 3-4 лет после вывода из 30-километровой зоны регистрировалось повышение концентрации инсулина в крови с последующим снижением ее до нормы. Однако, при проведении инсулиновой пробы у этих лиц на фоне нормального уровня базальной секреции инсулина отмечено отсутствие регуляторного эффекта гормона – при экзогенной гиперинсулинемии не наблюдалось снижения концентрации глюкозы в крови. Результаты глюкозо-толерантного теста (ГТТ) в аналогичной группе через 11 лет после аварии показали, что на фоне плоской кривой концентрации глюкозы происходило неадекватное увеличение концентрации инсулина в крови. Гиперинсулинемию выявляли также и у ЛПА, длительно работавших в зоне ЧАЭС. Наиболее высокая концентрация инсулина в крови была выявлена у лиц, страдающих сахарным диабетом II типа.

Полученные данные свидетельствуют о формировании у обследованных групп ЛПА гиперинсулинемии и/или инсулинорезистентности - важных патогенетических

составляющих метаболической и сосудистой патологии.

Blood insulin content in the participants of the liquidation of the Chernobyl accident consequences

N.A. Zuyeva*, A.N. Kovalenko**, B.N. Mankovsky*, T.I. Gerasimenko***, A.S.Yefimov*

*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv; **Institute of Clinical Radiology of Scientific Center of Radiology Medicine of AMS, 254075 Kyiv;

***T.G. Shevchenko State University, 252030 Kyiv, Ukraine

We examined 145 participants of the liquidation of the Chernobyl accident consequences (PLCA). Sixteen of them suffered from non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) for under 3 years at the time of the study.

We found an increase of plasma insulin levels in PLCA compared to healthy controls. This rise of insulin secretion was shown in patients within 3-4 years after they left 30-km zone. However, subsequently, after leaving the 30-km zone the basal insulin levels returned to normal values. Moreover, despite normalization of basal insulin levels the hypoglycemic action of insulin evaluated by insulin sensitivity test was significantly impaired in PLCA compared to control subjects. Eleven years after the Chernobyl accident the measurement of plasma insulin levels in PLCA performed during oral glucose tolerance test with standard 75-g glucose administration revealed an increase of insulin concentrations at 1 and 2 hours after glucose loading along with relatively low levels of plasma glucose. Hyperinsulinemia was also found in those PLCA who worked in 30-km zone for a long time. Furthermore, the highest plasma insulin levels were noticed in those PLCA who suffered from NIDDM.

We may conclude that hyperinsulinemia and insulin resistance are common in PLCA and impairment of insulin secretion and sensitivity may play a significant role in pathogenesis of cardiovascular diseases in people who participated in the liquidation of the Chernobyl accident consequences.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Л.А. Стулий, Н.В. Филиппова, Л.Д. Никитина, С.А. Чумак, Е.А. Бударейко, Э.А. Михайлова

Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, 310153 Харьков, Украина

В работе представлены результаты исследований по автоматизированному мониторингованию 150 детей и подростков, больных сахарным диабетом. Приводятся разработанные схемы диагностики осложнений сахарного диабета. Доказана целесообразность использования проспективного наблюдения за состоянием здоровья детей и подростков, больных сахарным диабетом, в целях улучшения состояния углеводного обмена, предупреждения осложнений, уменьшения частоты диабетической микроангиопатии, гепатозов и нервно-психических нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети и подростки, осложнения, диагностика, мониторинг, алгоритм.

В связи с ростом заболеваемости сахарным диабетом, ранним развитием осложнений, лабильностью течения его, а также несовершенной системой диспансерного наблюдения возникает необходимость в разработке технологии проспективного наблюдения за детьми и подростками, больными сахарным диабетом, которая позволит врачу получить более полную информацию о течении заболевания и его осложнений, своевременно проводить соматическую, психологическую и социальную реабилитацию [1-4].

Медицинский технологический процесс ведения больных сахарным диабетом состоит из технологии постановки диагноза, выбора метода адекватной терапии и мониторинга за состоянием здоровья больного. В настоящее время возникла необходимость автоматизировать этот процесс в целях улучшения диспансерного наблюдения и своевременной профилактики поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 150 детей и подростков, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, в возрасте 7-18 лет. Наблюдение за больными проводили на протяжении 4 лет. Тяжелая форма сахарного диабета отмечалась у 94,7±1,8% больных.

Нами была разработана программа для создания базы данных, включающая сведения о больных сахарным диабетом, постановке предварительного диагноза, получении статистических показателей в наблюдаемой группе больных. Изучали анамнез жизни и болезни, наследственность, наличие сопутствующей патологии, инсулиновый режим, соблюдение диетического режима и самоконтроля, особенности течения основного заболевания. Наряду с проведением общепринятых клинических исследований (общий анализ крови, мочи, гликемический и глюкозурический профили) для оценки длительности компенсации сахарного диабета определяли уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Состояние микроциркуляции изучали с помощью капилляроскопии ногтевого ложа 4-го пальца руки (капилляроскоп «М-70 А») и дистанционной инфракрасной термографии нижних конечностей (тепловизор «Радуга-МТ»). Эти показатели, наряду с клиническими проявлениями диабетических ангиопатий, результатами реовазографии и исследования состояния глазного дна, служили критериями диагностики стадии диабетической микро-

ангиопатии соответственно с классификацией А.С.Ефимова [5]. Признаки поражения почек выявляли в процессе исследования мочи, определения микроальбуминурии, концентрации эндогенного креатинина, величины клубочковой фильтрации, и по данным ультразвукового исследования. Для изучения функционального состояния печени изучали показатели билирубина, холестерина (β -липопротеидов, щелочной фосфотазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) в крови, данные радионуклидного и ультразвукового сканирования печени, желчного пузыря. Диагностику психоневрологических нарушений проводили по клиническим признакам, данным реоэнцефалографии, величине коэффициентов агрессии и социальной адаптации, на основании оценки индивидуально-личностных особенностей по тесту Люшера.

Результаты и их обсуждение

Автоматизация на этапе уточнения диагноза и идентификация математической модели патологического процесса заключалась в моделировании выявленных изменений и выдаче рекомендаций врачу по оптимальному выбору методов лечения.

Программа создавалась в два этапа. I этап - формирование базы данных с использованием профессионального программного пакета FOX-PRO, которая включала в себя набор всех имеющихся сведений о больных, проходивших лечение в отделении эндокринологии. На основе анализа этих сведений был выделен ряд наиболее информативных признаков, которые позволяли составить полное представление о течении заболевания и проведении мониторинга. II этап - постановка предварительного диагноза. Для этого были разработаны алгоритмы диагностики диабетической ангиопатии, нефропатии, гепатоза, энцефалопатии [5-7]. Схемы алгоритмов представлены на рис. 1-4.

Дети и подростки были разделены на группы по возрасту, длительности течения и периоду манифестации сахарного диабета. Большинство составили больные в возрасте 11-15 лет с длительностью заболевания от 1 до 5 лет с преимущественной манифестацией сахарного диабета в пубертатном возрасте ($58,5 \pm 4,2\%$).

При проведении исследований установлено, что $86,7 \pm 2,8\%$ детей и подростков поступили в клинику в состоянии декомпенсации. В процессе мониторинга отмечалось достоверное ($p < 0,001$) улучшение показателей углеводного обмена, и при последующих поступлениях количество больных с декомпенсацией уменьшилось ($66,4 \pm 4,5\%$ через год и $63,5 \pm 6,1\%$ через 2 года наблюдения). Если при первичном поступлении у $36,7 \pm 3,9\%$ больных отмечался кетоз, то при последующей госпитализации установлено достоверное ($p < 0,01$) снижение этого показателя до $13,8 \pm 3,2\%$. Об улучшении компенсаторных механизмов свидетельствовал уровень гликозилированного гемоглобина. Так, при первичном поступлении в клинику у $81,6 \pm 3,2\%$ больных этот показатель HbA1c превышал $7,2\%$, в том числе у $43,6 \pm 4,3\%$ - более $9,6\%$, что соответствовало неудовлетворительной компенсации углеводного обмена. После лечения и в результате проспективного наблюдения уровень гликозилированного гемоглобина достоверно изменился. Удовлетворительная и хорошая компенсация отмечалась у $80,7 \pm 4,9\%$ больных, и только у $19,3 \pm 4,9\%$ детей и подростков показатель гликозилированного HbA1c был более $9,6\%$ ($p < 0,05$). На основании мониторинга и в результате применения современных методов лечения стабилизировалось течение сахарного диабета и снизилось количество поздних осложнений.

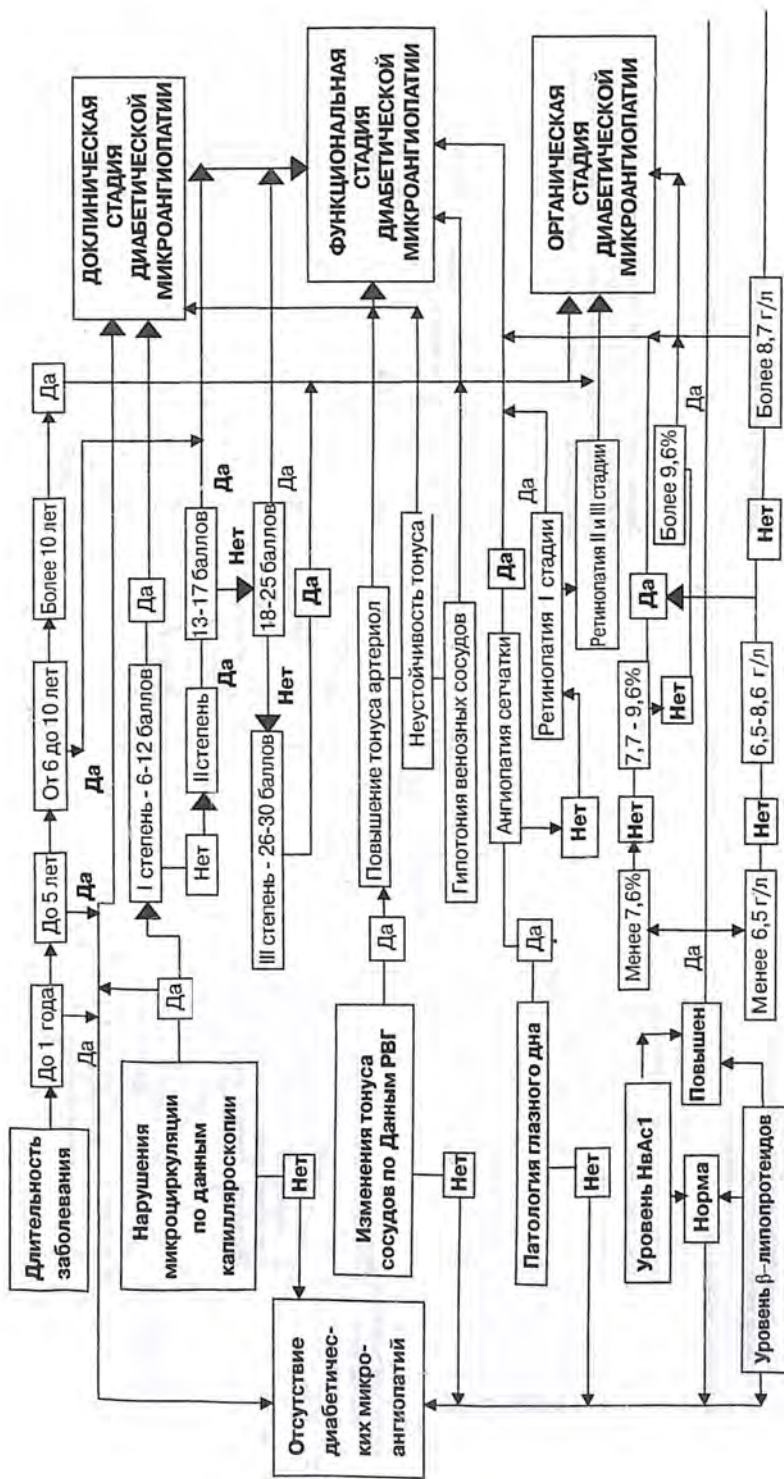


Рис. 1. Алгоритм диагностики стадии диабетической ангиопатии

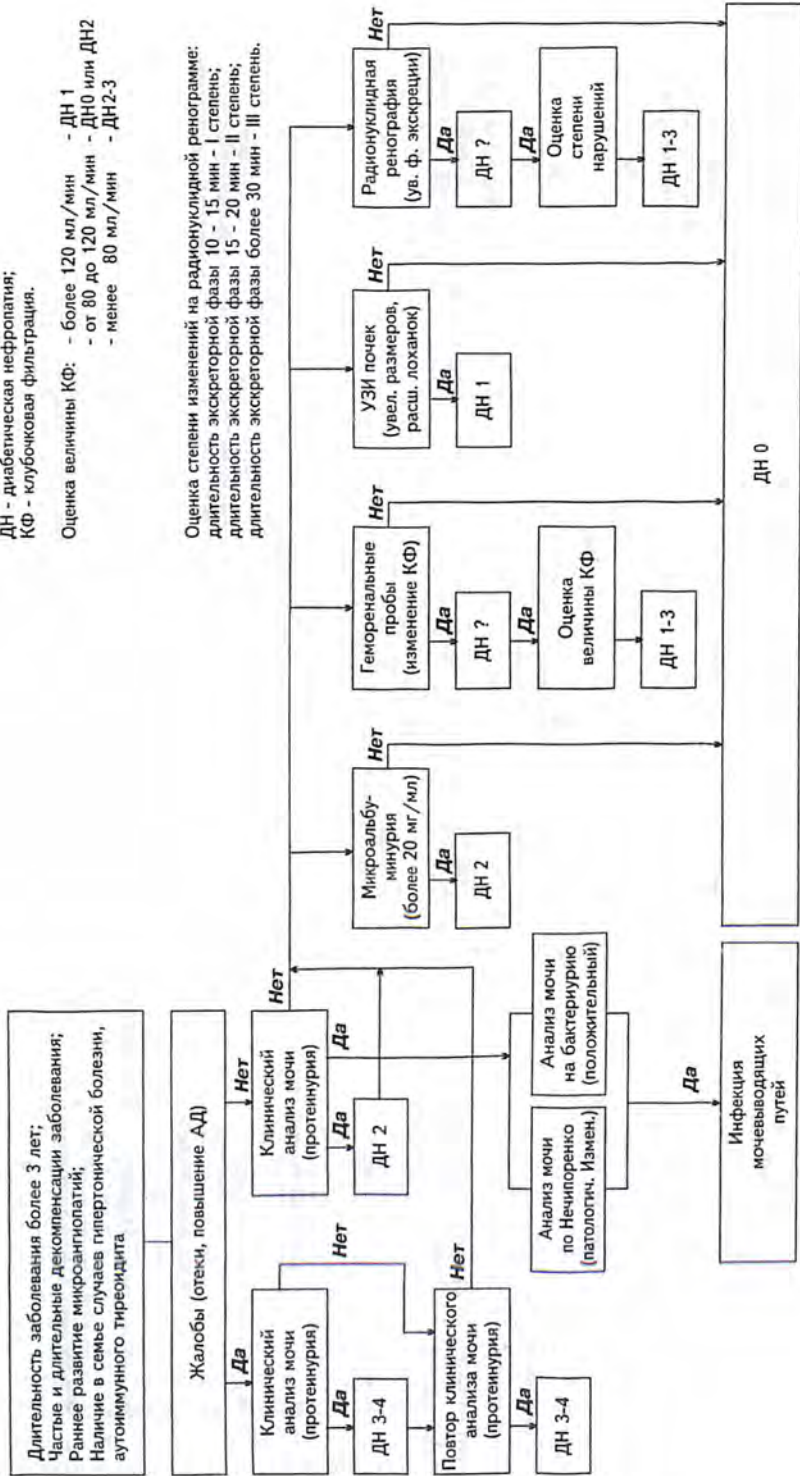


Рис. 2. Алгоритм диагностики диабетической нефропатии

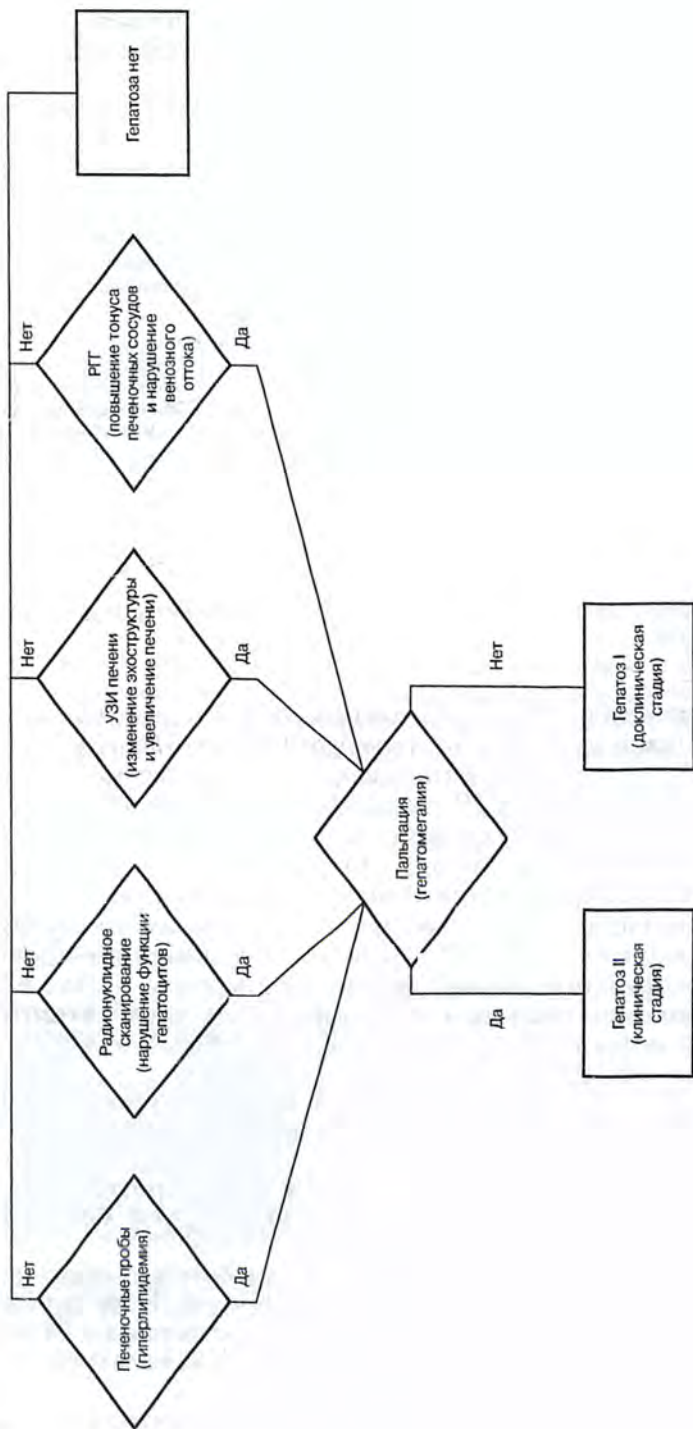


Рис. 3. Алгоритм диагностики диабетического гепатоза

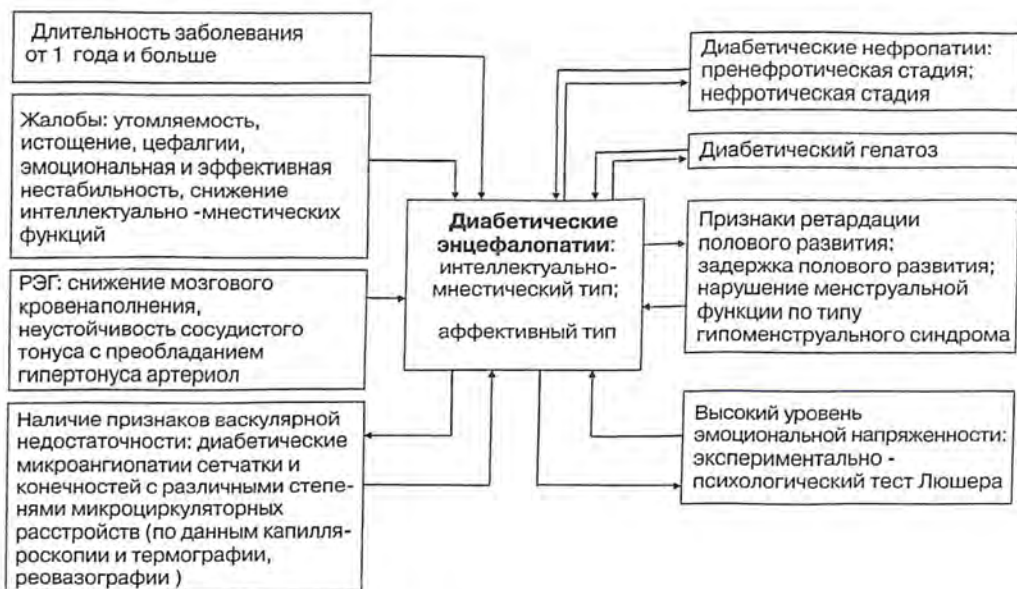


Рис. 4. Схема диагностики диабетических энцефалопатий у детей и подростков, больных сахарным диабетом

Частота диабетической микроангиопатии, по данным комплексного исследования (капилляроскопии, термографии, реовасографии), составила $86,7 \pm 2,6\%$, в том числе диабетическая микроангиопатия доклинической стадии выявлялась у $43,0 \pm 5,7\%$ больных, функциональная – у $54,4 \pm 4,8\%$, органическая – у $3,6 \pm 1,1\%$. В процессе лечения она снизилась до $72,7 \pm 4,2\%$ и в дальнейшем – до $63,5 \pm 8,8\%$ ($p < 0,05$). Отмечалось достоверное уменьшение функциональных микроциркуляторных нарушений за счет возросшей частоты доклинических, которые явились основным проявлением диабетических микроангиопатий ($p < 0,01$) и нормализации микроциркуляции.

Нарушения функции почек диагностированы у $57,3 \pm 2,8\%$ детей и подростков, больных сахарным диабетом, в том числе латентная стадия диабетической нефропатии – у $38,6 \pm 1,9\%$, пренефротическая – у $16,0 \pm 1,1\%$, нефротическая – у $2,7 \pm 2,5\%$ больных [8].

В процессе трехлетнего наблюдения на фоне проводимой терапии отмечено снижение ($p < 0,05$) частоты нарушения функции почек до $49,6 \pm 3,2\%$ за счет уменьшения группы больных с латентной стадией нефропатии. Диабетическая нефропатия пренефротической и нефротической стадий выявлялась с постоянной частотой без существенной динамики на всех этапах наблюдения.

У детей и подростков, больных сахарным диабетом, имелась тенденция к уменьшению частоты диабетических гепатопатий. Если при первичном поступлении в клинику диабетический гепатоз отмечался у $64,0 \pm 3,9\%$ больных, то при последующих поступлениях этот показатель снизился до $46,7 \pm 3,6\%$ ($p < 0,001$).

В результате клинико-динамического и психологического мониторинга детей и подростков, больных сахарным диабетом, выявлен большой

удельный вес ($90,6 \pm 2,4\%$) нервно-психических расстройств. Использование медико-психологической коррекции способствовало через год в $70,0 \pm 4,3\%$ и через 2 года в $63,5 \pm 6,1\%$ случаев регрессии невротических, поведенческих радикалов, уменьшению признаков психической и социальной дезадаптации ($p < 0,001$).

Таким образом, в результате динамического наблюдения установлены достоверное улучшение показателей углеводного обмена, снижение количества больных, поступающих в состоянии кетоза и требующих реанимации, уменьшение длительности пребывания больных в стационаре. Отмечено снижение частоты диабетических микроангиопатий, гепатопатий и нервно-психических нарушений.

Создание автоматизированного мониторинга за детьми и подростками, больными сахарным диабетом, должно предусматривать наличие на рабочем месте у врача-эндокринолога персонального компьютера для динамического ведения истории болезни на протяжении всего периода наблюдений, создания базы данных и специфического набора систем поддержки врачебных решений в вопросах диагностики, прогнозирования осложнений, выбора плана обследования, лечебной тактики. При этом значимость и информативность разрабатываемой системы повысится в случае соблюдения единого для всех лечебно-профилактических медицинских учреждений принципа наблюдения и реабилитации.

Выводы

1. Доказана необходимость длительного проспективного наблюдения за состоянием здоровья детей и подростков, больных сахарным диабетом, с использованием автоматизированного рабочего места врача-эндокринолога, что позволяет совершенствовать диспансерное наблюдение.

2. Проведение мониторинга за состоянием здоровья детей и подростков дает возможность стабилизировать течение заболевания, проводить своевременную профилактику и предупредить прогрессирование имеющихся осложнений.

Литература

1. Мазовецкий А.Г., Толочков В.И., Рязанов Ю.И., Зинченко Н.И. Автоматизированное рабочее место врача-диабетолога (проблемы мониторинга больных сахарным диабетом) // Пробл. эндокринологии. 1990, №1, 55-57.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М: Медицина, 1994. 380 с.
3. Ефимов А.С. Тридцатилетний опыт изучения сахарного диабета // Эндокринология. 1996, 1, №1, 64-71.
4. Wilson A.E., Home P.D. A dataset to allow exchange of information for monitoring continuing diabetes care // Diabet. Med. 1993, 10, № 4, 378-390.
5. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. И.И.Дедова. М., 1995. 256 с.
6. International Textbook of Diabetes Mellitus / Eds. K.G.M.M.Alberti, R.A.DeFronzo, H.Keen, P.Zimmet. UK: Wiley, 1992.
7. Шестакова М.В. Диагностика доклинической стадии диабетической нефропатии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990. 22 с.

Нові підходи до організації процесу лікування дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет

Л.Я.Стулій, Н.В.Філіпова, Л.Д.Нікітіна, С.О.Чумак, О.А.Будрейко, Е.А.Михайлова
Український НДІ охорони здоров'я дітей і підлітків, 310153 Харків

У роботі наведено результати досліджень з розробки автоматизованого моніторингу за 150 дітьми та підлітками, хворими на цукровий діабет, запропоновано схеми діагностики ускладнень цієї хвороби. Обґрунтовано використання тривалого проспективного спостереження за станом здоров'я дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет, з метою запобігання гострим ускладненням хвороби, поліпшення стану вуглеводного обміну, зниження частоти діабетичної мікроангіопатії, гепатозу, нервово-психічних розладів.

New approaches to organizing the treatment process of children and adolescents with diabetes mellitus

L.A.Stuliy, N.V.Filipova, L.D.Nikitina, S.A.Chumak, E.A.Budreyko, E.A.Michaylova
Ukrainian Research Institute of Children and Adolescents Health Care, 310153 Kharkiv, Ukraine

The paper presents the results of the study which included monitoring 150 children and adolescents with diabetes mellitus and shows developed schemes of diagnosing diabetic complications. Benefits of long-term prospective follow-up of children and adolescents with diabetes mellitus for preventing complications, improving carbohydrate metabolism, reducing diabetic microangiopathies incidence as well as reducing hapatosis and neuropsychic disorders are substantiated.

АБСОЛЮТНА КІЛЬКІСТЬ ПРИРОДНИХ КІЛЕРІВ ТА ЇХНЯ АКТИВНІСТЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ I ТА II ТИПІВ

В.Ф.Чеботарьов, Т.Ф.Захарченко

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

Визначено абсолютну кількість клітинних чинників природного імунітету (великих та малих гранулярних лімфоцитів, моноцитів) та активність природних кілерів (ПК) залежно від віку і ступеня прояву ознак цукрового діабету у щурів лінії ВВ з інсулінозалежним цукровим діабетом (ІЗЦД) і мишей лінії db/db з інсулінонезалежним цукровим діабетом (ІНЦД). Показано, що на тлі вираженої лімфопенії рівень клітинних чинників природного імунітету і особливо активність ПК у щурів лінії ВВ з помірним та тяжким перебігом хвороби у периферичній крові та селезінці підвищуються за 1-2 тиж до маніфестації цукрового діабету і знижуються у період його маніфестації, на відміну від db/db мишей, у яких ці показники підвищуються поступово, відповідно до прогресування хвороби з найбільшим відхиленням у період виражених ознак цукрового діабету. Після ін'єкцій компенсуючої дози інсуліну відновлювалася активність ПК у щурів лінії ВВ з тяжким перебігом хвороби. На підставі одержаних експериментальних даних встановлено, що активність ПК залежить від етіології, особливостей патогенезу та ступеня вираженості різних типів цукрового діабету. Зроблено припущення про можливу участь клітинних чинників природного імунітету (в тому числі ПК) в деструкції клітин підшлункової залози при аутоімунному цукровому діабеті.

Ключові слова: клітинні чинники природного імунітету; природні кілери; експериментальний цукровий діабет I і II типів; ВВ-щурів; db/db миші; аутоімунний процес; деструкція клітин підшлункової залози.

Класифікація цукрового діабету на I і II типи в клінічній практиці ґрунтується на тканинній чутливості до інсуліну, але є до деякої міри умовною. Тип цукрового діабету, а також його клінічна гетерогенність залежать від кількісного співвідношення генних комплексів [1]. Однак це питання потребує спеціального комплексного вивчення.

Сьогодні не викликає сумніву, що ІЗЦД є аутоімунним захворюванням, яке виникає за рахунок генетичної схильності і негативного впливу чинників зовнішнього середовища. При ІНЦД можливість виникнення аутоімунного процесу і роль його у деструкції β -клітин ще мало вивчені. Однак зниження функції тимусу, спонтанно зв'язані з острівцевими клітинами антитіла і антитіла до тимусу, а також інші порушення функцій імунної системи було виявлено як при ІЗЦД, так і ІНЦД [2,3]. Через це неабиякого значення набуває дослідження специфіки патогенезу, етапів розвитку зазначених типів цукрового діабету з урахуванням особливостей виникнення і розвитку відповідних імунних порушень.

Особливості патогенезу I і II типів цукрового діабету пов'язані з відповідними морфологічними змінами острівців Лангерганса, виявленими у експериментальних тварин. Було відзначено, що коли при ІЗЦД спостерігається зменшення кількості острівців і β -клітин [4], то при ІНЦД виявляється їх гіпертрофія і гіперплазія, зумовлена наростанням інсулінорезистентності тканин [5]. Однак спільним для ІЗЦД і ІНЦД є підвищення на ранньому етапі захворювання секреторної активності β -клітин з різним ступенем інтенсивності цього процесу. За сучасними

ув'явленням, посилена метаболічна активність β -клітин сприяє появі аутоантигенів на їхній поверхні і розвитку їх аутоімунної деструкції [4]. Цей факт також передбачає можливість аутоімунного руйнування β -клітин при ІНЦД, але вимагає більш переконливих доказів.

Хоча роль аутоімунного процесу в етіології і патогенезі ІЗЦД є незаперечною, механізми його розвитку, достеменно послідовність процесів, типи клітин, які беруть участь у деструкції β -клітин, повністю не розкриті. З наукових джерел відомо, що у виникненні і розвиткові аутоімунного процесу поруч із клітинним і гуморальним імунітетом можуть брати участь клітинні чинники природного імунітету, які здатні виконувати неспецифічний цитоліз за допомогою як прямого клітинного контакту, так і шляхом продукування різних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, γ -ІНФ, ФНП- α та ін.) [6]. Особливе місце серед клітинних чинників природного імунітету належить природним кілерам, які раніше за інших реагують на будь-яку зміну внутрішнього середовища організму (вірусна, бактеріальна інфекції, пухлини, порушення диференціювання і проліферації клітин). Дослідженнями було показано підвищену активність ПК у хворих на ІЗЦД і у тварин з аутоімунним цукровим діабетом [2, 7, 8], що давало можливість авторам зробити припущення про участь ПК у деструкції β -клітин підшлункової залози.

У мишей лінії db/db з ІНЦД поруч з іншими імунними змінами виявлено підвищення рівня гранулоцитарних/макрофагальних попередників (не виключено, що й ПК) у кістковому мозку [9]. Неоднозначність одержаних даних свідчить про недостатнє вивчення цієї проблеми. Мало досліджень про порушення в імунній системі при ІНЦД в експерименті та клініці.

Найкращим методом вивчення питань етіології і патогенезу цукрового діабету I і II типів є експериментальні моделі генетично детермінованого цукрового діабету щурів лінії BB з ІЗЦД і мишей лінії db/db з ІНЦД, які мають подібний перебіг з цукровим діабетом у людини.

Мета нашого дослідження полягала у визначенні рівня вмісту клітинних чинників природного імунітету і особливо активності ПК у щурів лінії BB і мишей лінії C57BL/KsJdb/db залежно від віку і стадії розвитку діабету. Перевагою пропонованого тут підходу є можливість порівняння динаміки показників експериментального цукрового діабету I і II типів.

Матеріали і методи

Дослідження кількості клітинних чинників природного імунітету та активності ПК проводили на 115 щурах і 45 мишах. Перебіг цукрового діабету у тварин досліджували залежно від віку, появи і ступеня вираженості діабетичних ознак (гіперглікемія, поліурія, зниження маси тіла – ІЗЦД; гіперглікемія, гіперінсулінемія, ожиріння – ІНЦД). Контрольними були щури Wistar (лінія, на основі якої було виведено щурів лінії BB) та щури лінії BB без ознак цукрового діабету, миші ліній C57BL/6 та C57BL/KsJdb/+ без ознак цієї хвороби.

Для дослідження різних етапів ІЗЦД щурів лінії BB було поділено залежно від віку на такі групи: 60-70 діб і 90-110 діб (до маніфестації цукрового діабету), 120-130 діб і 130-170 діб (період маніфестації хвороби).

Залежно від вираженості ознак хвороби щури лінії BB були розподілені таким чином: група з помірним цукровим діабетом (рівень цукру в крові відхилявся від нормального або в бік гіпоглікемії, або у бік гіперглікемії); група з тяжким перебігом хвороби (рівень гіперглікемії становив ≥ 14 ммоль/л), яка потребує компенсаторної дози інсуліну. Зазначену дозу вводили протягом 2 тиж.

Рівень клітинних чинників природного імунітету у мишей лінії db/db з ІНЦД визначали залежно від віку і ступеня прояву ознак хвороби. Згідно з цим тварин розподілили на групи: I – тварини віком 1,5 міс з ранніми проявами цукрового діабету (рівень гіперглікемії не перевищував 14 ммоль/л), які відповідають періоду гіпертрофії і гіперплазії острівців підшлункової залози; II – тварини віком 2 міс з вираженими ознаками цукрового діабету (рівень гіперглікемії становив ≥ 14 ммоль/л), які

відповідають періоду поступової атрофії острівців підшлункової залози; III – тварини віком 4-5 міс з ознаками критичної гіперглікемії (рівень гіперглікемії >20 ммоль/л), які відповідають періоду граничного виснаження острівців підшлункової залози.

Відносну кількість клітин крові підраховували під світловим мікроскопом у мазках периферичної крові, забарвлених за методом Май-Грюнвальда-Романовського. У мазках крові було ідентифіковано великі гранулярні лімфоцити (ВГЛ), які морфологічно відповідають природним кілерам (ПК), малі гранулярні лімфоцити (МГЛ), які належать до Т-лімфоцитів хелперів/індукторів з характерним для цього типу клітин локальним розташуванням гранул у вигляді кластерів [10]; моноцити і лімфоцити. Результати підрахунків виражали в абсолютних одиницях (в 1 л крові). Активність ПК визначали за допомогою радіометричного цитотоксичного тесту в модифікації М.П.Рикової та співавторів [11] і виражали індексом цитотоксичності (Щ, %).

Як клітини-мішені було використано суспензійну клітинну лінію лімфосаркоми щурів (ЛСЩ), помічену ³H-уридином у дозі 3-4 мкКі/мл. Співвідношення клітин-мішеней і тестованих клітин становило 1:50. Цитотоксичний тест проводили у круглодонних імунологічних планшетах в об'ємі 0,2 мл повного живильного середовища на основі RPMI-1640 «Serva». Культивування проводили протягом 14 год за температури 37 °С в 5% атмосфері CO₂. Контролем завжди були такі самі мічені клітини-мішені, інкубовані протягом такого самого часу з додаванням 10 мкг/мл панкреатичної РНК-ази для поліпшення виходу радіомітки з лізованих клітин, як і у дослідних пробах.

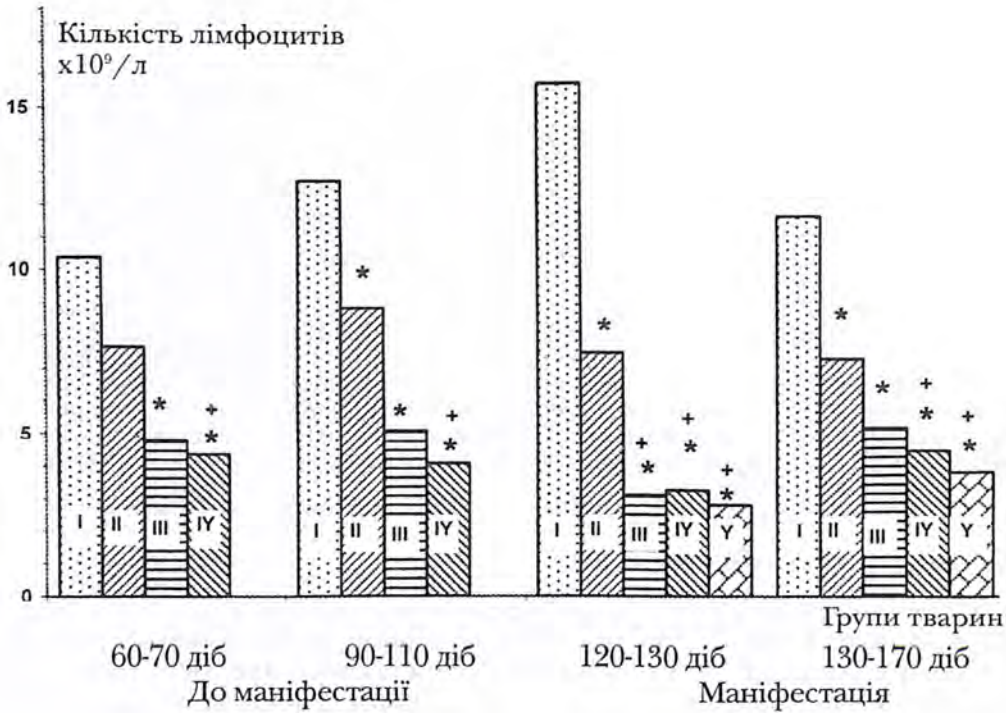
Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

У процесі дослідження ІЗЦД у щурів лінії ВВ, подібно до цукрового діабету людини, відзначено генетичну гетерогенність цього захворювання, свідченням чого була наявність груп з різним ступенем прояву ознак хвороби. Виявлення груп щурів із помірним та тяжким цукровим діабетом, очевидно, також пояснюється кількісним співвідношенням та взаємодією генних комплексів, частина яких перебуває за межами антигенів головного комплексу гістосумісності, про що вже йшлося вище. Крім того, діабетичний синдром щурів лінії ВВ успадковують за аутосомно-рецесивним типом із змінним ступенем пенетрантності.

За результатами проведеного дослідження у щурів лінії ВВ виявляли значну лімфопенію, яка розпочиналася вже у молодому віці, ще до появи ознак цукрового діабету, у групах тварин з різним ступенем його подальшого прояву, порівняно з показниками контрольних щурів. Раннє зниження кількості лімфоцитів у щурів лінії ВВ як з тяжким, так і помірним перебігом цукрового діабету, що характеризується незначним відхиленням у метаболічному гомеостазі, свідчить про первинність порушень імунної системи, підтверджує клінічну гетерогенність ІЗЦД, виникнення, розвиток та ступінь тяжкості якого залежить від його генетичної запрограмованості. Найвищий показник лімфопенії реєструвався у щурів з тяжким цукровим діабетом порівняно з контрольними величинами. Після ін'єкцій цим щурам компенсуючої дози інсуліну цей показник не поліпшувався (мал.). Наведені тут результати узгоджуються з опублікованими раніше даними співробітників Лабораторії ендокринної регуляції імуногенезу нашого інституту щодо зниження функції тимусу у щурів лінії ВВ за 1 місяць до маніфестації цукрового діабету [12].

Як свідчать дані літератури про наявність лімфоцитарного інсуліту при цукровому діабеті [4], а також результати представлених нами досліджень рівня клітинних чинників природного імунітету і особливо активності ПК, найвираженіші зміни імунної системи у щурів лінії ВВ спостерігалися у віці 90-110 діб – за 1-2 тиж до маніфестації хвороби. Визначення рівня вмісту клітинних чинників природного імунітету (ВГЛ, МГЛ, моноцити) у щурів лінії ВВ у віці 90-110 діб показало, що за 1-2 тиж до маніфестації цукрового діабету рівень цих показників дещо підвищений у тварин з тяжким і з помірним перебігом



Мал. Рівень лімфоцитів у щурів ВВ з генетично детермінованим ІЗЦД у віковій динаміці: I - щури Wistar (контроль), II - щури ВВ (контроль), III - щури ВВ (помірний діабет), IV - щури ВВ (тяжкий діабет), V - щури ВВ (тяжкий діабет+інсулін); P<0,05 - P<0,001 (*-вірогідність різниці стосовно щурів Wistar-контроль, +стосовно щурів ВВ-контроль)

цукрового діабету. Рівень ВГЛ при помірному цукровому діабеті вірогідно підвищений у 2,8 раза (P<0,001 стосовно контрольних показників), що підтверджує уявлення про ПК (певний аналог ВГЛ) як субпопуляцію клітин, яка раніше за інші клітини реагує на порушення гомеостазу в організмі (табл.1).

Динамічне дослідження активності ПК у крові засвідчило, що в дуже ранньому віці (60-70 дб) щури лінії ВВ з різним ступенем вираженості ознак цукрового діабету не відрізнялися від контрольних тварин. У віці 90-110 дб, за 1-2 тиж до маніфестації цукрового діабету, активність ПК у крові (як і рівень ВГЛ) помітно вища у щурів із помірним цукровим діабетом (P<0,01 стосовно показників щурів лінії Wistar) і має тенденцію до підвищення у тварин з тяжким перебігом цукрового діабету порівняно з контрольними щурами. У віці 120-140 дб (період маніфестації цукрового діабету) активність ПК дещо знижується як у групі із помірним, так і тяжким перебігом хвороби (табл.2). Вищі показники вмісту і активності ПК у щурів лінії ВВ із помірним перебігом цукрового діабету у період за 1-2 тиж до маніфестації хвороби корелюють з більшою тривалістю і меншою вираженістю ознак цукрового діабету у цих тварин. Це дало нам змогу зафіксувати більш виражену зміну показників природного імунітету, на відміну від щурів лінії ВВ з тяжким перебігом цукрового діабету, у яких деструкція β-клітин відбувається дуже швидко.

Відомо, що у щурів лінії ВВ, хворих на цукровий діабет, відбувається атрофія тимусу та селезінки із зниженням кількості лімфоцитів у цих органах. З огляду на це значний інтерес становить визначення активності ПК щурів лінії ВВ у селезінці – місці осідання і накопичення ПК. Результати наших дослід

Таблиця 1. Вміст клітинних чинників природного імунітету у щурів лінії ВВ з генетично детермінованим ІЗЦД віком 90-110 діб (n=10, M±m, x10⁶/л)

Група щурів	Показник					
	ВГЛ		МГЛ		Моноцити	
Wistar (контроль)	0,234±		0,368±		0,616±	
	0,084		0,135		0,241	
ВВ (контроль)	0,496±	P ₁ >0,05	0,374±	P ₁ >0,05	0,860±	P ₁ >0,05
	0,164		0,122		0,350	
ВВ (помірний діабет)	0,770±	P ₁ <0,001	0,517±	P ₁ >0,05	0,809±	P ₁ >0,05
	0,110	P ₂ >0,05	0,167	P ₂ >0,05	0,184	P ₂ >0,05
ВВ (тяжкий діабет)	0,457±	P ₁ >0,05	0,416±	P ₁ >0,05	1,245±	P ₁ >0,05
	0,144	P ₂ >0,05	0,074	P ₂ >0,05	0,423	P ₂ >0,05
		P ₃ >0,05		P ₃ >0,05		P ₃ >0,05

Примітка: P₁ - вірогідність різниці стосовно щурів Wistar, P₂ - стосовно щурів ВВ (контроль), P₃ - стосовно щурів ВВ (помірний діабет).

жень селезінки узгоджуються з відповідними результатами вивчення крові. Було доведено, що активність ПК за 1-2 тиж до маніфестації цукрового діабету майже у 2 рази вища у хворих на діабет щурів лінії ВВ порівняно з показниками контрольних тварин лінії Wistar (P<0,05) і в 2,5 рази вища порівняно з показниками контрольних щурів лінії ВВ без цукрового діабету (P<0,01) з подальшим вірогідним зниженням їхньої активності у 2,5 рази в період маніфестації хвороби (P<0,05). Таке тимчасове підвищення, можливо, зумовлене здатністю цих клітин діяти негайно, але короткочасно. Коли активність ПК знижується, на зміну їй приходить специфічна імунна відповідь, призводячи до утворення цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ), спрямованих на клітини підшлункової залози. Про це свідчить взаємний регуляторний вплив ПК і ЦТЛ [13]. Відповідно до одержаних результатів можна зробити припущення про те, що підвищена цитотоксичність ПК у крові та селезінці може призвести до зниження кількості лімфоцитів у цих тканинах, а, можливо, і в тимусі, що спричиняє виникнення імунodefіциту при цукровому діабеті.

Функціонування імунної системи залежить від процесів гліколізу у кожній клітині. Потреба в інсуліні для зазначених процесів зумовлена здатністю цього ростового фактора підтримувати лімфоїдні клітини у стані високої готовності до реагування на антигенні стимули. Вплив інсуліну на клітинний імунітет та систему неспецифічної резистентності вивчений недостатньо. Зустрічаються поодинокі дані про опосередковану дію інсуліну і інсуліноподібного фактора росту (ІПРФ-1) на ПК-клітини [14].

Результати нашого дослідження засвідчили, що введення компенсуючої дози інсуліну щурам лінії ВВ з тяжким перебігом цукрового діабету супроводжується підвищенням активності ПК у 2,3 рази порівняно із щурами лінії Wistar (P<0,05) і в 3 рази – порівняно із щурами лінії ВВ (P<0,001).

Таблиця 2. Активність природних кілерів у периферичній крові щурів ВВ з генетично детермінованим ІЗЦД у динаміці (М±m, ПЦ, %)

Група щурів	60-70 діб, до маніфестації	90-110 діб, до маніфестації	120-130 діб, маніфестація
Wistar(контроль)	15,0±4,6	14,2±2,8	17,8±3,5
ВВ (контроль)	21,8±1,5	21,3±2,0	21,0±3,5
ВВ (помірний діабет)	16,0±3,2	33,2±4,6	21,6±7,6
ВВ (тяжкий діабет)	18,0±3,0	26,7±6,7	24,0±5,5

*Pr*₁ >0,05 *P*₁ >0,05 *P*₁ >0,05
*P*₂ >0,05 *P*₂ >0,05 *P*₂ >0,05
*P*₃ >0,05 *P*₃ >0,05 *P*₃ >0,05
*P*₄ >0,05 *P*₄ <0,01 *P*₄ >0,05
*P*₃ >0,05 *P*₃ <0,01 *P*₃ >0,05
*P*₄ >0,05 *P*₄ <0,01 *P*₄ >0,05
*P*₃ >0,05 *P*₃ >0,05 *P*₃ >0,05
*P*₄ <0,01 *P*₄ >0,05 *P*₄ >0,05
*P*₅ >0,05 *P*₅ >0,05 *P*₅ >0,05

Примітка. n=8 для щурів Wistar, n=10 для щурів ВВ, *P*₁ - вірогідність різниці стосовно щурів 60-70 діб, *P*₂ - стосовно щурів 90-110 діб, *P*₃ - стосовно щурів Wistar, *P*₄ - стосовно щурів ВВ (контроль), *P*₅ - стосовно щурів ВВ (помірний діабет).

Повернення за рахунок інсуліну активності ПК до вихідного стану свідчить про збереження потенційної можливості ПК підвищувати свою активність під впливом інсуліну (табл.3). Цей ефект інсуліну не відтворював підвищену активність ПК периферичної крові, що, можливо, свідчить про своєрідність дії цього гормону на циркулюючі та органні клітини.

У попередньому нашому дослідженні [15] було показано, що активність ПК у мишей лінії db/db з ІНЦД має тенденцію до зростання уже у віці 1,5 міс у період ранніх проявів цукрового діабету і досягає максимуму (*P*<0,01) у віці 2 міс – у період виражених ознак цукрового діабету і початку атрофії острівців Лангерганса, вірогідно знижуючись (*P*<0,05) у віці 4 міс – у період критичної гіперглікемії і прогресуючої атрофії острівців Лангерганса.

Динамічне дослідження вмісту клітинних чинників природного імунітету і лімфоцитів у мишей лінії db/db з ІНЦД також засвідчило значну лімфопенію – $3,767 \pm 0,558 \times 10^9$ /л (проти $10,215 \pm 1,323 \times 10^9$ /л у контрольних мишей лінії C57BL/6, *P*<0,001), починаючи з раннього віку (1,5 міс) і протягом усього періоду дослідження. Кількість ВГЛ, МГЛ, моноцитів має тенденцію до підвищення порівняно з показниками контрольних мишей лінії C57BL/6 і залежить від віку мишей і наростання патогенних ознак цукрового діабету (табл.4). У період критичної гіперглікемії (вік – 4-5 міс) рівень ВГЛ у мишей лінії db/db підвищений у 2 рази ($0,208 \pm 0,042 \times 10^9$ /л) порівняно з показниками контрольних мишей лінії C57BL/6 ($0,100 \pm 0,030 \times 10^9$ /л, *P*<0,05). У контрольних гетерозиготних мишей лінії db/+ вірогідних відхилень не відзначено порівняно з показниками контрольних мишей лінії C57BL/6.

Відповідно до одержаних нами результатів, а також даних літератури щодо дисфункції тимусу та селезінки, зниження функції Т-супресорів, збільшення у кістковому мозку гранулоцитарних попередників тощо,

Таблиця 3. Активність природних кілерів у селезінці щурів ВВ з генетично детермінованим ІЗЦД віком 90-130 діб ($M \pm m$; ПЦ, %)

Щури Wistar (контроль)	Щури ВВ			
	Контроль	Цукровий діабет		
		До маніфестації	Маніфестація	Після інсулінотерапії
20,0 \pm 5,2 n=14	15,0 \pm 2,3 n=13 P ₁ >0,05	38,6 \pm 4,1 n=15 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001	15,2 \pm 0,8 n=14 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ <0,001	45,7 \pm 9,3 n=14 P ₁ <0,05 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05 P ₄ <0,01

Примітка. P₁ – вірогідність різниці стосовно групи щурів Wistar; P₂ – стосовно групи щурів ВВ (контроль); P₃ – стосовно групи щурів ВВ (діабет до маніфестації); P₄ – стосовно групи щурів ВВ (маніфестація діабету).

Таблиця 4. Рівень клітинних чинників природного імунітету у мишей C57Bl/KsJdb/db у період виражених ознак генетично детермінованого ІНЦД віком 2 місяці ($M \pm m$, $\times 10^9$ /л)

Група мишей	Показник			
	ВГЛ	МГЛ	Моноцити	Лімфоцити
C57Bl/6 (контроль)	0,100 \pm 0,030	0,188 \pm 0,031	0,982 \pm 0,264	10,215 \pm 1,323
C57Bl/KsJ db/+ (контроль)	0,190 \pm 0,067 P ₁ >0,05	0,372 \pm 0,093 P ₁ >0,05	1,500 \pm 0,330 P ₁ >0,05	7,180 \pm 1,188 P ₁ >0,05
C57Bl/KsJ db/db	0,196 \pm 0,079 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	0,314 \pm 0,072 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	1,300 \pm 0,045 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	4,420 \pm 1,256 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05

Примітка. n=6; P₁ – вірогідність різниці стосовно мишей C57Bl/6, P₂ – стосовно мишей C57Bl/KsJdb/+.

наявності ознак аутоімунного процесу (аутоантитіла до інсуліну тощо) у мишей лінії db/db [3,9,16] можна зробити припущення про можливу участь клітинних чинників природного імунітету, зокрема ПК, у патогенезі ІНЦД.

Одним із доказів можливості аутоімунного руйнування β -клітин при ІНЦД є виявлення лімфопенії, лімфоцитарного інсуліту, зростання метаболічної активності β -клітин, яке робить їх чутливішими до імунної деструкції, у щурів лінії ВВZ/Wor – нової моделі, котра поєднує одночасно ожиріння і аутоімунний цукровий діабет [17]. Хоча у цих щурів острівці Лангерганса були менше уражені інсулітом і спостерігалася неповна втрата β -клітин, як у щурів лінії ВВ з аутоімунним ІЗЦД, згадане вище дослідження свідчить про можливість існування спільних ознак патогенезу цукрового діабету I і II типів. Заслуговує на

увагу також цитофлуориметричне дослідження чисельності ПК, Т-хелперів, Т-супресорів у ВВЗ/Wog самців [17], яке виявило зростання рівня ПК, зниження кількості Т-хелперів, відсутність Т-супресорів у периферичній крові.

На нашу думку, поступове підвищення чисельності та активності ПК залежно від віку та наростання ознак тяжкості цукрового діабету у мишей лінії db/db з ІНЦД, можливо, зумовлене особливостями патогенезу цукрового діабету цього типу. Як уже зазначалося вище, відносна недостатність інсуліну та інсулінорезистентність спричиняють компенсаторну гіперплазію острівців Лангерганса, що, у свою чергу, зумовлює поступове погіршення обміну речовин протягом великого проміжку часу. У разі виснаження компенсаторних можливостей відбувається поступовий некроз β -клітин, атрофія острівців Лангерганса. При цьому в організмі, ураженому цукровим діабетом, можлива зміна відносної недостатності інсуліну на абсолютну і перехід ІНЦД в ІЗЦД [18].

Активність ПК при ІЗЦД підвищена за 1-2 тиж до маніфестації цукрового діабету, що зумовлено особливостями патогенезу діабету I типу. Абсолютна недостатність інсуліну при ІЗЦД, на відміну від ІНЦД, виникає на початку захворювання, цукровий діабет при цьому розвивається дуже швидко, гостро і є наслідком аутоімунної деструкції β -клітин. Компенсаторні можливості β -клітин при цьому типі цукрового діабету дуже обмежені, що призводить до їх швидкого виснаження.

Отже, незважаючи на зазначені відмінності патогенезу цукрового діабету I та II типів, їх об'єднує порушення обміну речовин, за поглиблення якого у тканинах і органах спостерігаються спільні ознаки руйнування β -клітин і виникнення гіпоінсулінемії. Виявлення підвищеної активності ПК на різних етапах розвитку цукрового діабету I та II типів розширює наше уявлення про їх етіологію та патогенез. Це цілком узгоджується із сучасним уявленням про цукровий діабет як єдине полігенне захворювання з різними етіологопатогенетичними проявами [1].

Висновки

1. Активність ПК залежить від етіології, особливостей патогенезу та ступеня прояву різних типів цукрового діабету.

2. Дослідженням рівня вмісту клітинних чинників природного імунітету і особливо активності ПК при цукровому діабеті I і II типів доведено вірогідне зростання цих показників залежно від етапів розвитку захворювання. У щурів лінії ВВ з ІЗЦД активність ПК підвищена до маніфестації цукрового діабету, а у мишей лінії db/db з ІНЦД – у період виражених його ознак.

3. Встановлене підвищення рівня вмісту і активності ПК на ранньому етапі ІЗЦД у щурів лінії ВВ дозволяє зробити припущення про участь ПК в аутоімунній деструкції клітин підшлункової залози (етіологічний фактор), а в період вираженого ІНЦД у мишей лінії db/db – про можливу участь цих клітин у патогенезі зазначеного типу цукрового діабету.

Література

1. Штандель С.А. Вивчення впливу спадкових факторів на розвиток цукрового діабету // Сучасні проблеми експериментальної та клінічної ендокринології: Матер. V з'їзду ендокринол. України. К., 1994, 164-165.
2. Ziegler A.-G. Autoimmunerkrankung mit guten Behandlungschancen? // Allgemeinarzt. 1994. 16. №19. 1570-1572.

3. Lymberi P.P., Haralambous S.H., Blackwell C.C. et al. Prevalence of natural autoantibodies in sera of individuals with either insulin dependent or non-insulin dependent diabetes mellitus // Eur. Fed. Immunol. Soc. 10th Meet., Edinburgh, 10-12 Sept. 1990: Abstr. Edinburgh, 1990, p.105.
4. Homo-Delarche F., Boitard C. Autoimmune diabetes: The role of the islets of Langerhans // Immunol. Today. 1996, 17, №10, 456-460.
5. Manter R.J. The clinical relevance of pancreatic B-cell hyperplasia, hyperinsulinism and insulin insensitivity in non-insulin dependent diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. 1987, 19, № 11, 565-568.
6. Dunger A., Cunningham G.M., Delaney C.A. et al. Tumor necrosis factor- β and interferon- γ inhibit insulin secretion and cause DNA damage in unweaned-rat islets: Extent of nitric oxide involvement // Diabetes. 1996, 45, №2, 183-189.
7. Koevary S.B. In vitro natural killer cell (NK) lysis in the BB/W rat // Diabetes. 1987, 36, Suppl. №1, p.41.
8. Woda Bruce A., Biron Christine A. Natural killer cell number and function in the spontaneously diabetic BB/W rat // J. Immunol. 1986, 137, № 6, 1860-1866.
9. Handwerker B.S., Fernandes G., Brown D.M. Immune function in obese diabetic, hyperinsulinemic C57BL/KsJdb+/db+ and C57BL/6ob/ob mice // Immunology of Clinical and Experimental Diabetes. New York, London, 1984, 119-130.
10. Хоменко Р.М., Грузов М.А., Шляховенко и др. Содержание и ультраструктура CD⁴ лимфоцитов крови здоровых людей и больных сахарным диабетом I типа // Физиол. журн. 1989, 35, №5, 31-37.
11. Рыкова М.П., Спиранде И.В., Зедгенидзе М.С. и др. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров // Иммунология. 1981, №3, 88-90.
12. Чеботарев В.Ф., Зубкова Г.А., Степура Н.Н. Эндокринная функция тимуса и показатель функциональной активности нейтрофилов на ранних этапах развития генетически обусловленного сахарного диабета у крыс BB // Доп. НАН України. 1995, №2, 127-129.
13. Kos F.J., Engleman E.G. A critical link between NK cells and CTLs // Immunol. Today. 1996, 17, №4, 174-176.
14. Spurrman A., Spencer G.S.G., Berry C.J. et al. Evidence for suppression of immune function by insulin-like growth factor-1 in dwarf rats in vivo // Experientia. 1996, 52, №1, 55-59.
15. Чеботарев В.Ф., Зубкова Г.А., Захарченко Т.Ф., Степура Н.М. Эндокринна функція тимусу та показники природного імунітету при інсуліннезалежному цукровому діабеті в експерименті // Ендокринологія. К.: Здоров'я, 1994, вип. 23, 81-84.
16. Sai P., Kremer M., Maurel C. Antibodies spontaneously bound to islet cells in diabetic C57BL/KsJdb+/db+ mice // Diabetologia. 1984, 27, Suppl. July, p.139.
17. Guberski D.L., Butler L., Mauri S.M. et al. The BBZ/Wor rat: clinical characteristics of the diabetic syndrome // Diabetologia. 1993, 36, 912-919.
18. Хаитов Р.М., Дедов И.И., Брыкова С.В. и др. Динамика нарушений показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1992, 38, №2, 8-12.

Абсолютное количество естественных киллеров и их активность при генетически детерминированном экспериментальном сахарном диабете I и II типов

В.Ф.Чеботарев, Т.Ф.Захарченко

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

Определены активность ЕК и абсолютное количество больших и малых гранулярных лимфоцитов и моноцитов в зависимости от возраста и выраженности признаков диабета у крыс BB с ИЗСД и мышей C57BL/KsJdb/db с ИНСД. Показано, что на фоне выраженной лимфопении содержание клеточных факторов естественного иммунитета и особенно активность ЕК у

крыс ВВ с субклиническим и тяжелым диабетом в периферической крови и селезенке повышены за 1-2 нед до манифестации диабета и снижены в период его манифестации, в отличие от db/db мышей с ИНСД, у которых эти показатели повышаются постепенно, соответственно прогрессированию болезни, наиболее повышаясь в период выраженных ее признаков. Инъекции компенсирующей дозы инсулина восстанавливают повышенную активность ЕК у крыс ВВ с тяжелым диабетом. Основываясь на полученных данных, установлено, что активность ЕК зависит от этиологии, особенностей патогенеза и степени выраженности различных типов диабета. Сделано предположение о возможном участии клеточных факторов естественного иммунитета (в том числе ЕК) в деструкции клеток поджелудочной железы при аутоиммунном диабете.

Absolute amount of natural killers and their activity in type I and type II experimental genetically determined diabetes mellitus

V.F.Chebotaryov, T.F.Zakharchenko

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

NK activity and absolute amount of large and small granule-containing lymphocytes and monocytes depending on the age and intensity of diabetes symptoms in BB rats with IDDM and C57BL/KsJdb/db mice with NIDDM was established. It has been shown that in the presence of marked lymphopenia the level of cellular factors of natural immunity and NK activity in BB rats with subclinical and grave diabetes in peripheral blood and spleen were increased one-two weeks before diabetes manifestation, and decreased during its manifestation, in contrast to db/db mice with NIDDM in which these indices increased gradually, corresponding to diabetes progression being most elevated when diabetes symptoms were marked. Injections of insulin compensating dose restored increased NK activity in BB rats with grave diabetes. On the basis of the data obtained, it was established that NK activity depends on etiology, pathogenetic peculiarities and intensity of different diabetes types. Possible involvement of cellular factors of natural immunity (including NK) in destruction of pancreatic cells in autoimmune diabetes is suggested.

ВІДНОВЛЕННЯ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ПІСЛЯ ТИМЕКТОМІЇ ПІД ВПЛИВОМ МЕМБРАННОГО ЧИННИКА ТИМУСА

О.Г.Резніков, Н.Д.Носенко, С.В.Варга, Л.В.Тарасенко, П.В.Сініцин,
Л.В.Чайковська, Л.М.Бикова, Б.В.Олійник

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

У самців щурів 10-місячного віку, що були тимектомовані в ранній постпубертатний період, виявлено зниження рівнів ЛГ і тестостерону в крові поряд з підвищенням стероїддегідрогеназної активності в сім'яниках. Через 24 год після введення препарату мембранних структур тимоцитів спостерігали нормалізацію гонадотропної функції гіпофіза та андрогенної функції статевих залоз. Не відмічено паралелізму між гормональними показниками і вмістом нуклеїнових кислот у сім'яниках і передміхуровій залозі.

Ключові слова: тимектомія, мембранні структури тимоцитів, гіпофіз, сім'яники, тестостерон, ЛГ, стероїддегідрогеназа.

Патогенез порушень статевої системи у тварин з недостатністю функції загрудинної залози залишається нез'ясованим. У мишей, що генетично позбавлені загрудинних залоз та у тих, у кого вони були видалені, простежується зниження функціональної активності статевих залоз і вмісту гонадотропнів у гіпофізі [1-3]. У самок виявлено зменшення яєчників, посилення атрофії фолікулів і зниження плодючості [4-6]. Пересадка тимуса у перші дні після народження запобігає дисфункції гіпофіза і статевих залоз [2]. Значно менше вивчено наслідки видалення тимуса у молодих тварин.

Попередні дослідження засвідчили, що Т-клітинний мітоген з тимуса - вілозен [7] стимулює соматотропну та гонадотропну функції гіпофіза [8, 9]. У присутності вілозену в інкубаційному середовищі з поверхні Т-лімфоцитів відшаровуються мембранні структури (МСТ), яким притаманні властивості рецептора до Fc-фрагменту імуноглобуліну G та аутологічних еритроцитів [10]. У щурів після тимектомії мембранні структури тимоцитів стимулюють соматотропну активність гіпофіза [11].

З метою розвитку викладеного уявлялось за доцільне вивчити вплив препарату МСТ на функціональний стан системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади і додаткових статевих залоз у самців щурів після тимектомії в ранній постпубертатний період.

Матеріали і методи

Препарат МСТ одержували з тимоцитів молодих самців щурів з масою тіла 150-160 г. Тимоцити в кількості $2 \cdot 10^9$ інкубували у середовищі 199 (10^7 клітин в 1 мл) протягом 1,5 год за температури 37°C . По завершенні інкубації МСТ, що відшарувались з поверхні тимоцитів, вилучали шляхом подальшої їх інкубації в нейтральному середовищі з іммобілізованим на целюлозі IgG і елюювали 0,01 н. HCl, рН 2,0. Якісний і кількісний аналіз препарату МСТ проводили за методами електрофорезу та спектрометрії [12]. Одержаний матеріал ліофілізували і перед введенням тваринам розчиняли в 61,5 мл 0,14 М розчину натрію хлориду.

Дослідження проведено на 10-місячних самцях щурів лінії Вістар після попередньої тимектомії. Тимектомію щурів проводили у віці 2 міс під ефірним наркозом [13]. Піддослідній групі тварин внутрішньовенно вводили по 0,2 мл розчину препарату МСТ. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість 0,14 н. розчину NaCl. Через 24 год тварин декапітували під легким ефірним наркозом.

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи і додаткових статевих залоз оцінювали за концентрацією норадреналіну та дофаміну в гіпоталамусі [5], вмістом біологічно активного ЛГ [14] і тестостерону (Т) в плазмі крові, активністю $\Delta 5\text{-}3\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогенази (СД) [15], вмістом нуклеїнових кислот [16] у сім'яниках, рівнем ДНК і кількістю клітин [17] у вентральній частці передміхурової залози.

Статистичну оцінку даних проводили за критерієм t Стьюдента і U Вілкоксона-Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

У тварин з видаленою загрудинною залозою, помічено зниження рівнів біологічно активного ЛГ і Т в плазмі крові відповідно в 2,3 і 2 рази порівняно з показниками контрольної групи тварин (табл. 1). Активність СД у сім'яниках при цьому вірогідно перевищувала контрольні величини. Вміст катехоламінів у гіпоталамусі, а також рівень ДНК і кількість клітин у вентральній частці передміхурової залози, нуклеїнових кислот і білка помітно не змінювались. Маса сім'яників і додаткових статевих залоз зберігались у межах норми.

Таблиця 1. Вплив мембранного чинника тимуса на рівні ЛГ і Т в плазмі крові, активність СД у сім'яниках тимектомованих самців щурів

Умови досліджу	n	ЛГ, МО/л	Т, нмоль/г	Активність СД		
				у сім'янику	на 1г тканини	на 1мг білка
Контроль	6	5,81±0,54	7,14±1,22	183,8±28,5	114,8±20,0	12,67±2,94
Тим ектомія P ₁	4	2,49±0,63 <0,01	3,56±0,94 <0,05	402,6±89,3 <0,05	273,9±53,4 <0,05	20,35±1,78 <0,05
Тим ектомія + МСТ P ₁	5	5,80±0,62	6,76±2,20	238,6±31,0	161,5±15,5	11,82±1,49
P ₂		>0,5 <0,02	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 <0,05

Примітка: Тут і в табл.2: P₁ - вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; P₂ - вірогідність відмінностей порівняно з тимектомованими тваринами.

Після введення тимектомованим щурам препарату МСТ нормалізувався вміст ЛГ і Т в плазмі крові і зменшилася питома активність СД в сім'яниках (в перерахунку на 1 мг білка) порівняно з контрольними величинами. Загальна активність СД, як і активність ферменту в перерахунку на 1 г тканини, також відновлювались (P>0,05) порівняно з контролем, хоча ці зміни не досягали рівня вірогідності порівняно з показниками тимектомованих тварин.

У дослідних тварин, що одержували МСТ, помічено зниження концентрації РНК в сім'яниках (табл.2). Відповідно в цій групі шурів виявився вірогідно зниженим коефіцієнт РНК/ДНК, що може свідчити про пригнічення біосинтезу РНК.

Після введення тимектомованим шурам МСТ збільшувалась концентрація ДНК у вентральній частці передміхурової залози (тимектомія: $2,90 \pm 0,09$ мкг/мг тканини; тимектомія + МСТ: $3,50 \pm 0,21$ мкг/мг тканини, $P < 0,05$), при цьому вона не відрізнялась від контрольних показників ($3,32 \pm 0,57$ мкг/мг тканини, $P > 0,05$). Загальний вміст ДНК і, відповідно, кількість клітин у даному органі під впливом МСТ не змінювались. Не зазнав змін і рівень катехоламінів у гіпоталамусі.

Таблиця 2. Вплив мембранного чинника тимуса на вміст нуклеїнових кислот у сім'яниках тимектомованих самців шурів

Умови досліджу	n	РНК		ДНК		РНК/ДНК
		мкг/мг тканини	мкг/орган	мкг/мг тканини	мкг/орган	
Контроль	6	$1,50 \pm 0,07$	$2569,4 \pm 190,7$	$2,61 \pm 0,07$	$4292,1 \pm 238,5$	$0,58 \pm 0,01$
Тимектомія	4	$1,50 \pm 0,02$	$2299,1 \pm 135,2$	$2,64 \pm 0,04$	$3993,8 \pm 152,4$	$0,58 \pm 0,02$
	P_1	>0,5	>0,05	>0,05	>0,05	>0,5
Тимектомія+МСТ	7	$1,24 \pm 0,08$	$1899,0 \pm 171,0$	$2,38 \pm 0,16$	$3661,1 \pm 341,6$	$0,52 \pm 0,02$
	P_1	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	P_2	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Таким чином, на доповнення до відомих фактів про порушення гонадотропної функції гіпофіза і секреції Т у неонатально тимектомованих тварин [2, 3] нами одержано дані про ослаблення секреції цих гормонів після вилучення загрудинної залози в ранній постпубертатний період. Незважаючи на низький рівень Т у плазмі крові тимектомованих тварин, маса вентральної частки передміхурової залози, вміст ДНК і клітин у ній збереглись у межах норми. Це можна пояснити наявністю достатньої кількості циркулюючих у крові андрогенів надниркового і гонадного походження. Відсутність помітних змін щодо вмісту катехоламінів у гіпоталамусі тимектомованих тварин може свідчити про те, що дія тимічних чинників на гонадотропну функцію гіпофіза реалізується переважно на гіпофізарному рівні. Зменшення рівня Т, імовірно, є вторинним стосовно зниження секреції ЛГ. Щодо підвищення активності СД в сім'яниках тимектомованих шурів на тлі низького рівня Т в плазмі крові, то за цим явищем можна вбачати порушення шляхів біосинтезу Т у разі тимічної недостатності на стадії утворення $\Delta 4$ -3-кетостероїдів.

Введення препарату МСТ тимектомованим шурам супроводжувалося відновленням функцій системи гіпофіз-сім'яники, що виявлялося

нормалізацією вмісту ЛГ і Т у плазмі крові і активності СД в статевих залозах.

Відомо, що СД є одним з лімітуючих ферментів стероїдогенезу в статевих залозах і його активність контролюється гонадотропними гормонами гіпофіза, зокрема ЛГ. Тому різноспрямований характер змін досліджуваних показників за умов як тимектомії, так і замісної терапії МСТ, важко пояснити з позицій зазначених регуляторних взаємовідношень. Цілком імовірно, що дія МСТ на статеву систему опосередкована його імуномодулюючими ефектами і пов'язаними з ними змінами в нейрогуморальній регуляції фізіологічних процесів.

Здатність МСТ нормалізувати функцію гіпофізарно-гонадного комплексу у тимектомованих у молодому віці щурів свідчить про роль структур, а, можливо, і утворюваних комплексів з IgG, у підтримуванні гормонального балансу репродуктивної системи.

Наведені дані свідчать про можливість використання препарату мембранних структур Т-лімфоцитів для корекції порушень репродуктивної системи у разі недостатності загроудиної залози.

Література

1. Nishizuka Y., Sakakura T. Thymus and reproduction: Sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice // *Science*. 1969, **166**, 753-755.
2. Rebar R.W., Morandini J.C., Benirschke K., Petze J.E. Reduced gonadotropins in athymic mice: Prevention by thymic transplantation // *Endocrinology*. 1980, **107**, 2130-2132.
3. Rebar R.W., Morandini J.C., Erickson G.F., Petze J.E. The hormonal basis of reproductive defects in athymic mice: Diminished gonadotropin concentrations in prepubertal females // *Endocrinology*. 1981, **206**, 120-126.
4. Aguilera G., Romano M.C. Influence of the thymus on steroidogenesis by rat ovarian cell in vitro // *J. Endocrinol.* 1989, **123**, 367-373.
5. Jacobowitz D., Richardson J., Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain region // *Pharmac. Biochem. Behav.* 1978, **8**, 515-519.
6. Michael S.D., Taguchi O., Nishizuka Y. Effect of neonatal thymectomy on ovarian development and plasma LH, FSH, GH and PRL in the mouse // *Biol. Reprod.* 1980, **22**, 343-350.
7. Безвершенко І.А. Выделение лимфоцитотропных факторов тимуса и их влияние на тимоциты: Автореф. дис. д-ра мед. наук. К., 1981. 30 с.
8. Джиги К.Н'Фамусса, Безвершенко І.А., Премыслов В.Х. Влияние стимуляции Т-лимфоцитов митогенным фактором тимуса на соматотропную функцию гипофиза // *Физиол. ж.* 1988, **34**, № 4, 96-98.
9. Носенко Н.Д., Варга С.В., Сініцин П.В. і ін. Вплив вілозену на репродуктивну систему самців щурів ювенільного віку з глюкокортикоїдною інволюцією тимуса // *Ендокринологія*, вип. 22. К: Здоров'я, 1994, 55-59.
10. Безвершенко І.А., Синельникова А.Л., Быкова Л.М., Бойко М.Г. Отделение рецепторов тимоцитов мыши к аутологичным эритроцитам под влиянием олигопептидного фактора тимуса // *Иммунология*. 1988, № 6, 26-28.
11. Онищенко Л.І., Бикова Л.М., Синельникова Г.Л., Олійник Б.В. Роль тимуса в регуляції соматотропної функції гіпофізу // *Сучасні проблеми експериментальної*

та клінічної ендокринології. Тез. доп. V з'їзду ендокринологів України. К., 1994, с. 47.

12. Онищенко Л.И., Безвершенко И.А., Быкова Л.М. и др. Участие тимоцитов во взаимоотношениях между тимусом и гипофизом // Физиол. ж. 1993, № 2-3, 43-47.
13. Cloud C.C., Ledney G.D. A technique for thymectomy in the adult rats // Lab. Anim. Sci. 1974, 24, 340-342.
14. Damme M.P. van, Robertson D.M., Diczfalusy E. An improved in vitro bioassay method for measurement luteinizing hormone (LH) activity using mouse Leydig cell preparations // Acta endocrinol. 1974, 77, 655-661.
15. Резніков О.Г., Демченко В.М., Нищименко О.В. Вплив антитестикулярної цитотоксичної сироватки на утворення тестостерону в сім'яниках щурів в нормі та при гіпогонадізмі, зумовленому введенням хлориду кадмію // Фізіол. ж. АН УРСР. 1976, № 5, 616-621.
16. Burton K. A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid // Biochem. J. 1957, 62, 315-322.
17. Isaacs J.T. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death // Prostate. 1984, 5, 545-557.

Восстановление некоторых показателей функционального состояния репродуктивной системы у тимэктомированных крыс под влиянием мембранного фактора тимуса

А.Г.Резников, Н.Д.Носенко, С.В.Варга, Л.В.Тарасенко, П.В.Синицын, Л.В.Чайковская, Л.М.Быкова, Б.В.Олейник

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

У 10-месячных самцов крыс, тимэктомированных в раннем постпубертатном возрасте, обнаружено снижение уровней ЛГ и тестостерона в плазме крови наряду с увеличением стероиддегидрогеназной активности в семенниках. Через 24 ч после введения препарата мембранных структур тимоцитов наблюдали нормализацию гонадотропной функции гипофиза и андрогенной функции гонад. Не найдено параллелизма между гормональными показателями и содержанием нуклеиновых кислот в семенниках и предстательной железе.

Recovery of some parameters of the functional state of the reproductive system in thymectomized rats by thymic membrane factor

A.G. Reznikov, N.D.Nosenko, S.V. Varga, L.V.Tarasenko, P.V.Sinitsyn, L.V.Chaikovskaya, L.M.Bykova, B.V.Oleynik

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

In 10 month-old male rats, thymectomized in the early postpubertal age, decrease of blood plasma LH and testosterone levels alongside with the increase of testicular steroid dehydrogenase activity were observed. 24 hours after administration of the preparation of thymocyte membrane structure normalization of pituitary gonadotropin and gonadal androgen functions was revealed. There was no agreement between hormone and nucleic acid contents in the testes and prostate.

ВПЛИВ РУЙНУВАННЯ ЛАТЕРАЛЬНОГО ЯДРА ПЕРЕГОРОДКИ МОЗКУ НА ФОТОПЕРІОДИЧНІ ЗМІНИ АНДРОГЕННОЇ ФУНКЦІЇ СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ

І. І. Заморський

Буковинська державна медична академія, 274000 Чернівці

Досліджено вплив електролітичного руйнування латерального ядра перегородки мозку на відносну масу статевих залоз, активність стероїд- Δ^5 - 3β -ол-дегідрогенази в сім'яниках та рівень тестостерону в плазмі крові статевонезрілих щурів. Встановлено, що постійна темрява потенціє пригнічення андрогенної функції сім'яників, яке виникає внаслідок руйнування латерального ядра перегородки мозку.

Ключові слова: латеральне ядро перегородки мозку, фотоперіод, сім'яники, додаткові статеві залози, тестостерон, стероїд- Δ^5 - 3β -ол-дегідрогеназа, статевонезрілі щури

У більшості ссавців перегородка мозку є одним із центрів регуляції викиду гонадотропінів [1]. Головне місце в цьому центрі займає медіальна частина перегородки – медіальне ядро і ядро діагональної зв'язки Брока, в якій локалізовані гонадоліберинергічні нейрони [2]. Латеральна частина перегородки є мішенню для гонадоліберинергічних нейронів [3]. Крім того, латеральне ядро перегородки мозку (ЛЯПМ) містить рецептори до гонадоліберину [4] і рецептори до статевих стероїдів (андрогенів і естрогенів), які є залежними від рівня циркулюючих гормонів [5, 6]. У процесі постнатального розвитку це ядро зазнає статевої диференціації [7] і регулює статеву поведінку: у чоловіка – активізує [8], у жінки - переважно пригнічує [9]. Більше того, ЛЯПМ безпосередньо здійснює нейроендокринну регуляцію статевих залоз: електрична стимуляція ЛЯПМ зумовлює овуляцію [10] та активізує сперматогенез [11]; електричне руйнування цього ядра у статевонезрілих щурів суттєво пригнічує розвиток статевих залоз [12], а у статевозрілих – гальмує процес сперматогенезу та утворення тестостерону в сім'яниках [13].

Одночасно ЛЯПМ входить до складу фотоперіодичної системи головного мозку, яка здійснює модуляцію функцій організму залежно від довжини світлового періоду [14]. Враховуючи досить виражені сезонні (тобто фотозалежні) зміни активності сперматогенної і андрогенної функцій сім'яників [15-17], метою роботи було дослідження впливу електролітичного руйнування ЛЯПМ на відносну масу сім'яників і додаткових статевих залоз, рівень тестостерону в плазмі крові та активність головного для синтезу тестостерону в сім'яниках комплексу ферментів [18] – стероїд- Δ^5 - 3β -ол-дегідрогенази (СДГ), тобто спільну активність 3β -оксистероїддегідрогенази [КФ 1.1.1.145] та Δ^5 - Δ^4 -ізомерази [КФ 5.3.3.1.], у статевонезрілих щурів за різної довжини світлового періоду.¹

¹ Автор висловлює щире подяку чл.кор. НАН і АМН України, д-ру мед. наук, професору О. Г. Резнікову та канд. біол. наук Л. В. Тарасенку і канд. біол. наук Л. В. Чайковській за допомогу в освоєнні методики визначення стероїд- Δ^5 - 3β -ол-дегідрогенази і проведенні радіоімунологічного визначення тестостерону.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 95 статевонезрілих (віком 4-5 тиж) безпородних білих щура-самця з масою тіла 40-60 г. Фотоперіодичні зміни в репродуктивній системі тварин моделювалися у весняно-літній період року протягом 7 діб за допомогою різних режимів освітлення: 1) природна зміна світлової і темної фаз доби із середнім їх співвідношенням у цей період року з 16-ї до 8-ї години; 2) постійне протягом доби світло; 3) цілодобова темрява. Для забезпечення режиму постійного освітлення використовували лампу денного світла потужністю 20 Вт із інтенсивністю освітлення в 500 лк на рівні дна кліток з тваринами, що дозволяє зменшити продукцію гормону шишкоподібного тіла (епіфіза мозку) – мелатоніну, який кодує тривалість фотоперіоду не менш ніж на 90% від існуючого в темний період доби, що фактично відповідає фізіологічній і функціональній епіфізектомії [19, 20]. Доступ до тварин, які були в умовах постійної темряви, здійснювався тільки при слабкому (в 2 лк) червоному світлі протягом 10 хв на добу, за рахунок чого підтримувались показники мелатоніну в організмі на постійно високому рівні [21].

Перед модуляцією фотоперіодичних змін здійснювали стереотаксичне електролітичне руйнування ЛЯПМ за допомогою ніхромових електродів діаметром 0,12 мм у скляній ізоляції. Електроди вводили за координатами ЛЯПМ (А-7,0 мм, L-0,5 мм, Н-6,0 мм) згідно з атласом для мозку тварин, що розвиваються [22]. Контроль за локалізацією ділянки електролітичного руйнування ЛЯПМ здійснювали на серійних фронтальних незабарвлених зрізах мозку завтовшки 25-50 мкм, які отримували на заморожувачу мікромато-кріостаті МК-25. Несправжньооперованим (контрольним) тваринам електроди вводили у вказані ядра без пропускання електричного струму.

По закінченні модуляції фотоперіодичних змін тварин під легким ефірним наркозом декапітували. Забирали сім'яники та комплекс додаткових статевих залоз (передміхурова залоза, сім'яні пухирці та коагуляційні залози). Всі органи зважували на торзійних вагах з точністю до 1 мг, один сім'яник заморожували при -20°C для подальшого визначення активності СДГ. Кров збирали у попередньо оброблені ЕДТА центрифужні пробірки та центрифугували 15 хв при 600 g. Отриману плазму заморожували і зберігали до проведення аналізу при -20°C . Рівень тестостерону в плазмі крові визначали радіоімунологічно за допомогою наборів «СТЕРОН-Т- ^{125}I » (ИБОХ, Беларусь) і виражали у наномолях на 1 л.

Активність СДГ визначали спектрофотометрично за швидкістю перетворення дегідроепіандростерону в андростендіон за методом О. Г. Резнікова і співавторів [23] і розраховували у мікрограмах андростендіону, що утворився за 90 хв інкубації на 1 мг білка. Вміст білка визначали за методом Лоурі і співавторів [24].

Отримані дані обробляли за методом варіаційної статистики з урахуванням параметричного критерію t Стьюдента та непараметричного критерію U Вількоксона-Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Встановлено (табл.1), що у контрольних (несправжньооперованих) тварин у разі постійного протягом тижня освітлення збільшується відносна маса сім'яних пухирців в середньому в 2 рази порівняно з показниками у тварин, що перебували у природних умовах освітлення. За постійної темряви зменшуються відносна маса вентральної частки передміхурової залози в середньому на 35% та активність СДГ в сім'яниках – на 29% (табл.2). А під час порівняння показників контрольних тварин після утримання в умовах постійної темряви з показниками у таких самих тварин, що перебували в режимі постійного освітлення, зареєстровано більш виражені зміни щодо відносної маси додаткових статевих залоз, рівня тестостерону в плазмі крові та активності СДГ в сім'яниках. Зокрема, у тварин після утримання в умовах постійної темряви рівень тестостерону в плазмі крові був менший в середньому на 35%, а активність СДГ – на 29%, ніж у тварин, що утримувались за умов постійного освітлення. Таким чином, протилежні умови освітлення у весняно-літній період року після 7 діб експозиції приводять

у статевонезрілих щурів до полярних змін в репродуктивній системі: постійне освітлення зумовлює активізацію, а постійна темрява — пригнічення андрогенної функції сім'яників. Такі результати узгоджуються з даними, що отримані при більших термінах спостережень [20].

Таблиця 1. Вплив руйнування латерального ядра перетинки мозку за різної довжини світлового періоду на відносну масу статевих залоз інфантильних щурів ($M \pm m$, $n=7-9$)

Номер серії	Умови експерименту	Вірогідність	Середня маса статевих залоз, мг на 100 г маси тіла			
			сім'яників	сім'яних пухирців	коагуляційних залоз	вентральної частки передміхурової залози
1	Несправжня операція, природне освітлення		1185,1±132,29	17,2±2,14	7,3±0,66	42,5±3,96
2	Руйнування ядра, природне освітлення	P_1	810,4±53,76 <0,02	8,0±0,77 <0,01	3,2±0,45 <0,01	16,7±2,57 <0,005
3	Несправжня операція, постійне світло	P_1	1199,8±151,63	35,9±5,02 <0,025	9,3±1,04	38,1±4,21
4	Руйнування ядра, постійне освітлення	P_3 P_2	900,3±76,91 <0,05	14,1±2,23 <0,02 <0,05	4,3±0,57 <0,01	20,5±2,96 <0,025
5	Несправжня операція, постійна темрява	P_1 P_3	906,7±118,06	10,8±2,05 <0,01	5,1±0,68 <0,025	27,8±3,57 <0,05
6	Руйнування ядра, постійна темрява	P_5 P_4 P_2	511,7±42,93 <0,02 <0,005 <0,005	8,7±0,91 <0,05	3,3±0,45	10,4±1,09 <0,01 <0,025 <0,05

Примітка: цифра при P означає порядковий номер серії, з якою проводиться порівняння.

Руйнування ЛЯПМ після тижневого утримання в природних умовах зміни світлової і темної фаз доби істотним чином пригнічує андрогенну функцію сім'яників інфантильних щурів: відносна маса сім'яників зменшується в середньому на 32%, додаткових статевих залоз — на 53-60%, рівень тестостерону — на 57%, а активність СДГ — на 22%. Отримані результати свідчать про помітніші зміни в статевій системі інфантильних щурів після руйнування ЛЯПМ порівняно зі змінами, які спостерігалися у статевозрілих самців при таких самих термінах спостереження [25].

Утримання тварин в умовах постійного освітлення після руйнування ЛЯПМ теж супроводжувалося пригніченням розвитку сім'яників в середньому на 25%, хоча маса цих органів залишається дещо більшою, ніж у разі руйнування ЛЯПМ в природних умовах освітлення. Одночасно зафіксовано значніше (щодо рівня показників у тварин із зруйнованим ЛЯПМ у природних умовах освітлення) зменшення маси додаткових

Таблиця 2. Вплив руйнування латерального ядра перегородки мозку за різної довжини світлового періоду на активність стероїд- Δ^5 - 3β -ол-дегідрогенази в сім'яниках та рівень тестостерону в плазмі крові інфантильних щурів ($M \pm m$, $n=7-9$)

Номер серії	Умови експерименту	Вірогідність	Вміст тестостерону в плазмі крові, нмоль/л	Активність стероїд- Δ^5 - 3β -ол-дегідрогенази, мкг андростендіону /90 хв/мг білка
1	Несправжня операція, природне освітлення		1,04 \pm 0,190	0,87 \pm 0,058
2	Руйнування ядра, природне освітлення	P_1	0,45 \pm 0,043 <0,02	0,68 \pm 0,042 <0,025
3	Несправжня операція, постійне освітлення		1,09 \pm 0,155	0,90 \pm 0,031
4	Руйнування ядра, постійне освітлення	P_3	0,41 \pm 0,056 <0,005	0,73 \pm 0,059 <0,025
5	Несправжня операція, постійно темряво	P_1 P_3	0,68 \pm 0,106 <0,05	0,62 \pm 0,073 <0,05 <0,01
6	Руйнування ядра, постійно темряво	P_5 P_4 P_2	0,35 \pm 0,037 <0,025 <0,05	0,36 \pm 0,026 <0,02 <0,001 <0,001

Примітка: цифра при P означає порядковий номер серії, з якою проводиться порівняння.

статевих залоз (в середньому на 46 - 61%), ензиматичної активності в сім'яниках (на 19%) і рівня тестостерону в плазмі крові (на 62%). Ці дані можуть вказувати на неадекватність реагування репродуктивної системи щурів на тривалість фотоперіоду після руйнування ЛЯПМ. Тобто у разі утримання тварин в умовах постійного освітлення після руйнування ЛЯПМ спостерігається не активізація, а пригнічення тестостерон-продуруючої функції статевих залоз.

Після постійної темряви у тварин із зруйнованим ЛЯПМ виявлено більш різке пригнічення андрогенної функції статевих залоз. При цьому, порівняно з показниками у несправжньооперованих тварин у тих самих умовах освітлення, відносна маса сім'яників зменшилась в середньому на 44%, вентральної частки передміхурової залози – на 63%, ензиматична активність у сім'яниках – майже вдвічі, а рівень тестостерону в плазмі крові – більше ніж удвічі.

Отримані результати вказують на те, що руйнування ЛЯПМ впливає на статеву систему інфантильних самців щурів за умови утримання їх при постійній темряві. Відомо, що за режиму утримання в умовах постійної темряви активізується антигонадотропна функція шишкоподібного тіла за рахунок збільшення утворення мелатоніну [26]. Встановлено, що деякі експериментальні впливи (аносмія, голодування, неонатальна андро-

генізація) можуть збільшувати антигонадотропну дію шишкоподібного тіла, якщо цих тварин утримують в умовах постійної темряви [27]. Такі впливи Л. Джонсон та Р. Рейтер назвали «пінеально-потенціюючими» [27]. Крім того, нами показано [28], що руйнування ЛЯПМ супроводжується одночасним збільшенням утворення мелатоніну в шишкоподібному тілі. Враховуючи інтенсифікацію негативної дії руйнування ЛЯПМ на андрогенну функцію сім'яників статевонезрілих щурів за умов постійної темряви та збільшення утворення мелатоніну в шишкоподібному тілі після руйнування ЛЯПМ, само руйнування ЛЯПМ можна теж зарахувати до «пінеально-потенціюючого» впливу.

Висновки

1. Вже через 7 діб утримання в протилежних умовах освітлення в статевій системі статевонезрілих щурів виникають вірогідні фотоперіодичні зміни.

2. Руйнування ЛЯПМ призводить до вираженішого пригнічення тестостеронпродукуючої функції сім'яників у статевонезрілих щурів, ніж у статевозрілих.

3. Постійна темрява потенціює пригнічення андрогенної функції сім'яників щурів, яке виникає внаслідок руйнування ЛЯПМ.

Література

1. Muske L.E. Evolution of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuronal systems // *Brain, Behav. Evol.* 1993, **42**, № 4-5, 215 - 230.
2. Schwanzel-Fukuda M., Pfaff D.W. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and neural cell adhesion molecule (NCAM)-immunoreactivity in development of the fore-brain and reproductive system // *Ann. endocrinol.* 1994, **55**, № 6, 235 - 241.
3. Jennes L. Prenatal development of the gonadotropin-releasing hormone-containing systems in rat brain // *Brain Res.* 1989, **482**, №1, 97 - 108.
4. Wynn P.C., Milan M., Aguilera G., Catt K.J. Localization of GnRh receptors in the rat brain // *Endocrine Soc. Austral. Proc.* 1984, **27**, p. 61.
5. Blache D., Batailler M., Fabre-Nys C. Oestrogen receptors in the preoptico-hypothalamic continuum: immunohistochemical study of the distribution and cell density during induced oestrous cycle in ovariectomized ewe // *J. Neuroendocrinol.* 1994, **6**, №3, 329 - 339.
6. Iqbal J., Swanson J.J., Prins G.S., Jacobson C. Androgen receptor-like immunoreactivity in the Brazilian opossum brain and pituitary – distribution and effects of castration and testosterone replacement in the adult male // *Brain Res.* 1995, **703**, №1-2, 1-18.
7. Мыслицкий В.Ф. Влияние неонатальной андрогенизации на нейроны перегородки мозга самок крыс в раннем постнатальном онтогенезе // *Онтогенез.* 1989, **20**, № 3, 327 - 331.
8. Baum M.J., Tobet S.A., Starr M.S., Bradshaw W.G. Implantation of dihydrotestosterone propionate into the lateral septum or medial amygdala facilitates copulation in castrated male rats given estradiol systemically // *Horm. Behav.* 1982, **16**, № 2, 208 - 223.
9. King T.R., Nance D.M. The effects of unilateral frontolateral hypothalamic knife cuts and asymmetrical unilateral septal lesions on lordosis behavior of rats // *Physiol. Behav.* 1985, **35**, № 6, 955 - 959.

10. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наукова думка, 1982. 252 с.
11. Ходоровский Г.И., Мыслицкий В.Ф., Крещук Л.Н. и др. Роль внегипоталамических образований головного мозга в регуляции функций эндокринных желез // Эндокринология. К.: Здоров'я, 1991, вып. 21, 125-131.
12. Заморський І.І., Ходоровський Г.І. Вплив руйнування латерального ядра перегородки мозку на фотоперіодичні зміни репродуктивної системи самців щурів // Физиол. журн. 1993, 39, № 2-3, 3-7.
13. Кирилюк М.Л., Ходоровский Г.И. Влияние разрушения латерального ядра перегородки мозга на чувствительность семенников к хориогонадотропину // Физиол. журн. 1988, 34, № 4, 92-96.
14. Raitier M.N. Proposed role of septohippocampal and pallidohabenulo-raphe systems in photoperiodic time measurement // Med. Hypotheses. 1992, 38, 229-235.
15. Тарасенко Л.В., Резников В.А., Михнев А.В. К вопросу о сезонных колебаниях андрогенной функции семенников крыс // Физиол. журн. 1989, 35, № 2, 107-109.
16. Колесникова Л.А. Об участии эпифиза в регуляции сезонной динамики тестостерона в крови белых крыс // Известия СО АН СССР. Серия биол. наук. 1984, вып. 1, № 6, 117-120.
17. Lincoln G.A. Seasonal aspects of testicular function. The Testis. New York: Raven Press, 1989, 329-385.
18. Розен В. Б. Основы эндокринологии. М.: Высш. школа, 1980. 344 с.
19. Lemaigre-Voreaux P. Melatonine et lumiere // LUX. 1986, № 139, 183-197.
20. Ostrowska Z., Buntner B., Zwirska-Korczala K., Kniazewski B. Wplyw warunkow dlugiego i krytkiego dnia na rytm dobowy testosteronu u szczuryw // Ann. Acad. med. siles. 1990, 21, 17-23.
21. Slama-Scemama A., Noteborn H.P., Moree A. et al. The effect of ovine pineal compounds prepared under red or green light on the activity of male rat anterior pituitaries in vitro // J. Neural Transmiss. 1985, 62, №1-2, 155-167.
22. Sherwood N., Timiras P. A stereotaxic atlas of the developing rat brain. Los Angeles, London: University of California press Berkeley, 1970. 204 p.
23. Резніков О.Г., Демченко В.М., Нищененко О.В. Вплив антигеститулярної цитотоксичної сироватки на утворення тестостерону в сім'яниках щурів в нормі та при гіпогонадізмі, зумовленому введенням хлориду кадмію // Физиол. журн. 1976, 22, № 5, 616-621.
24. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951, 193, № 1, 265-275.
25. Резников А.Г., Кирилюк М.Л. Влияние разрушения латерального ядра перегородки мозга на гормональные резервы гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы // Физиол. журн. 1988, 74, № 6, 798-801.
26. Ром-Бугославская Е.С. Антигонадотропные эффекты мелатонина // Эндокринология. К.: Здоров'я, 1982, вып. 12, 55-60.
27. Johnson L.Y., Reiter R.J. The pineal gland and its effects on mammalian reproduction // Progr. Reprod. Biol. 1978, 4, 116-156.
28. Заморський І.І. Характер антигонадотропної функції шишковидного тела после

разрушения латерального ядра перегородки мозга // Патофизиология органов и систем (экспериментальные и клинические аспекты). М.: РГМУ, 1996, с. 174.

Влияние разрушения латерального ядра перегородки мозга на фотопериодические изменения андрогенной функции семенников крыс

И. И. Заморский

Буковинская государственная медицинская академия, 274000 Черновцы, Украина

Исследовано влияние электролитического разрушения латерального ядра перегородки мозга на относительную массу половых желез, активность стероид- Δ^5 - 3β -ол-дегидрогеназы в семенниках и уровень тестостерона в плазме крови неполовозрелых крыс. Установлено, что постоянная темнота потенцирует угнетение андрогенной функции семенников, возникающее вследствие разрушения латерального ядра перегородки мозга.

Effect of lesion of the lateral septal nucleus on photoperiodic changes of androgen function of the testes in rats

I. I. Zamorsky

Bukovina State Medical Academy, 274000 Chernivtsy, Ukraine

The influence of electrolytical lesion of the lateral septal nucleus on the relative weight of the genital glands, activity of steroid- Δ^5 - 3β -ol-dehydrogenase in the testes and testosterone content in blood plasma of immature rats were studied. It was established that constant darkness potentiates the suppression of androgen function of the testes arising after the lesion of the lateral septal nucleus.

НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С ЗАДЕРЖКОЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

С.И. Турчина

Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, 310153 Харьков, Украина

Для терапии мальчиков-подростков с задержкой полового развития (с повышенным уровнем эпифизарного гормона - мелатонина - в моче) впервые предложено использование коррекции светового режима в осенне-зимний период за счет удлинения светового дня до 16 ч. Разработанный способ обеспечивает снижение уровня мелатонина в моче в процессе лечения, которое сопровождается повышением концентрации тестостерона, лютропина и фоллитропина в крови. Сделан вывод о том, что изменение светового режима у данного контингента больных является патогенетическим методом лечения, позволяющим значительно повысить эффективность его.

Ключевые слова: задержка полового развития, мальчики-подростки, мелатонин, лечение, световой режим.

Значительный рост удельного веса задержки полового развития (ЗПР) в структуре эндокринной патологии подростков [1] и в ряде случаев недостаточно высокая эффективность широко применяемых комплексов неспецифической стимулирующей и общеукрепляющей терапии [2] обуславливают актуальность разработки новых патогенетических подходов к лечению данного заболевания. Исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют об изменении функциональной активности эпифиза при различных формах нарушения полового созревания [3, 4]. Анализ экскреции эпифизарного гормона мелатонина с мочой у мальчиков-подростков с ЗПР [5, 6] позволил предположить, что высокий уровень мелатонина, приводящий к снижению гормонопродуцирующей активности гипофизарно-гонадной системы является одним из факторов формирования ретардации полового созревания. Учитывая первостепенную важность цикла свет-темнота в определении интенсивности биосинтеза мелатонина [7], в целях нормализации нейрогормонального статуса у мальчиков-подростков с ЗПР при исходно высоком уровне экскреции гормона мы рекомендовали сочетание неспецифической стимулирующей и общеукрепляющей терапии с изменением светового режима (продлением светового дня) в осенне-зимний период.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 38 мальчиков в возрасте 14-17 лет с ЗПР I-III степени, имеющих уровень экскреции мелатонина, превышающий возрастную сезонную норму: осенью - $59,97 \pm 5,82$ нмоль/сут и зимой - $84,50 \pm 5,10$ нмоль/сут. Для обследования подростков применяли антропометрию с последующей оценкой физического развития и определением морфотипа [8]. Уровень полового созревания оценивали по степени выраженности вторичных половых признаков и результатам генитометрии. Степень задержки полового развития определяли по дефициту полового созревания (разнице между паспортным возрастом и достигнутым уровнем полового развития). Дефицит полового созревания от 2 до 3 лет оценивался как ЗПР I степени, от 3 до 4 лет - ЗПР II степени, 4 года и более - ЗПР III степени [9].

В зависимости от проведенного лечения, методом случайных выборок было выделено две группы: I (19 мальчиков-подростков с ЗПР) – после курса традиционной неспецифической стимулирующей и общеукрепляющей терапии [10]; II (19 подростков с ЗПР) – получавшие традиционную терапию на фоне измененного светового режима в осенне-зимний период. Данный контингент больных в течение 2 нед находился на особом световом режиме: 8 ч - темнота и 16 ч - свет. Искусственное удлинение дня достигалось при помощи потолочных светильников ЛПБ-4х-20-001 с люминесцентными лампами дневного света с освещенностью в палатах от 150 до 200 лк в различных точках.

У всех мальчиков-подростков с ЗПР при поступлении в клинику и при выписке из стационара радиоиммунным методом с использованием коммерческих наборов АМН Беларуси исследовали в крови уровень тестостерона и иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов концерна «Ф.Хоффман-Ла Рош» определяли концентрацию гонадотропных (лютропина и фоллитропина) гормонов. В моче определяли суточную экскрецию 17-кетостероидов (17-КС) колориметрическим методом [11] и мелатонина - флюориметрическим методом [12]. Полученные результаты оценивали с учетом возрастных норм, разработанных сотрудниками радиоизотопной лаборатории и лаборатории возрастной эндокринологии УкрНИИ ОЗДП [2]. Об изменении функциональной активности эпифиза у мальчиков-подростков II группы в процессе лечения судили по уровню экскреции мелатонина с мочой в 2 порциях. Первую порцию мочи брали в период с 8 до 20 ч, вторую - с 20 до 8 ч. Показатели определяли при поступлении в клинику, в 1-е, 7-е сутки лечения и по окончании светотерапии.

Эффективность лечения оценивали при выписке по изменениям в гормональном статусе подростков, через 6 мес и через год - по динамике полового и физического развития. Уменьшение степени ЗПР либо достижение уровня полового развития, соответствующего паспортному возрасту, расценивалось как положительные результаты.

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов вариационной статистики с применением непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [13].

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов антропометрии позволил установить, что у большинства мальчиков-подростков с ЗПР отмечается дисгармоничное физическое развитие за счет малого роста, сопровождающееся нарушением рациональных соотношений между продольными и поперечными размерами тела и формированием патологического морфотипа. У большинства (у 22) больных определялся инфантильный тип телосложения, у трети подростков - инфантильно-евнухоидный и у 1 - инфантильно-гиноидный.

У 9 подростков I группы диагностирована I степень ЗПР и у 10 - II. У 10 мальчиков-подростков II группы была I степень ЗПР, у 7 - II и у 2 - III степень ЗПР. Исследование гормонального статуса мальчиков-подростков с ЗПР выявило, что уровень тестостерона в крови у 33 (87,7%) обследованных был снижен более, чем в 2 раза, по сравнению с контрольным. Уровень лютропина (ЛГ) и фоллитропина (ФСГ) соответствовал возрастной норме или был повышенным или сниженным. Достоверно чаще (у 18 больных) наблюдалось одновременное снижение уровней обоих гонадотропных гормонов. Соответствующие возрасту показатели обоих гонадотропинов зарегистрированы у 4 подростков. Высокий уровень ЛГ и ФСГ отмечался у 2 больных. У остальных подростков выявлена дискорреляция в отношении содержания гонадотропных гормонов.

Результаты исследования гормонального статуса подростков свидетельствуют о том, что исходный уровень в крови тестостерона, ЛГ, ФСГ и 17-КС в моче был достоверно ниже контрольных значений

(табл.1). Суточная экскреция мелатонина у мальчиков-подростков с ЗПР при поступлении в клинику в I и во II группах составила $111,51 \pm 1,44$ нмоль/сут и $100,83 \pm 5,39$ нмоль/сут соответственно.

Приведенные данные свидетельствуют об однородности состава I и II групп как по клиническим проявлениям заболевания, так и по изменениям в нейрогормональном статусе. Исследование уровней тестостерона и изучаемых гонадотропных гормонов у мальчиков-подростков с ЗПР I группы, получивших курс неспецифической стимулирующей и общеукрепляющей терапии, при выписке из стационара не выявило достоверных изменений в гормональном статусе. У 3 больных отмечено незначительное увеличение содержания тестостерона в крови.

Анализ данных о продукции мелатонина у мальчиков-подростков II группы на фоне измененного светового режима показал, что уже на 1-е сутки отмечалось достоверное снижение экскреции гормона - до $77,169 \pm 7,4$ нмоль/сут. Дальнейшее продолжение лечения позволило максимально снизить уровень мелатонина в моче - до $58,18 \pm 4,9$ нмоль/сут. Уменьшилась экскреция гормона в обеих порциях (табл. 2). При проведении индивидуального анализа выявили существенное снижение уровня гормона (на 50%) у 10 (61,1%) больных. У 3 (16,6%) мальчиков-подростков также отмечено снижение уровня мелатонина, но менее чем на 50%. У трети больных мы не установили достоверного изменения концентрации гормона в моче.

Снижение продукции мелатонина сопровождалось повышением уровней тестостерона и исследуемых гонадотропных гормонов в крови. Экскреция 17-КС с мочой достоверно на изменилась (табл.3).

При исследовании через 6 мес у половины мальчиков-подростков, прошедших курс неспецифической стимулирующей и общеукрепляющей терапии, отмечено улучшение антропометрических показателей за счет увеличения массы тела на 2-4 кг и роста на 3-4 см. Ни у одного больного нами не установлено снижения степени ЗПР, а у 2 (15,4%) подростков отмечалось даже ее увеличение. Через год у 3 (25%) мальчиков-подростков зарегистрировано уменьшение степени ЗПР и у 1 (8,3%) - половое развитие стало соответствовать паспортному возрасту. У 2 (16,7%) больных отмечено увеличение степени ЗПР.

Клинический осмотр мальчиков-подростков, лечившихся при измененном световом режиме, через 6 мес позволил установить улучшение антропометрических показателей у большинства обследованных и уменьшение степени ЗПР у 7 (46,6%) подростков. Через год у всех осмотренных отмечена положительная динамика физического развития, у трети - прибавка в росте составила 5-6 см. Положительная динамика в половом развитии зарегистрирована у 10 (71,4%) мальчиков-подростков: у 6 (42,8%) из них уменьшилась степень ЗПР и у 4 (28,6%) - уровень полового развития стал соответствовать возрасту. У 1 подростка отмечалось увеличение степени ЗПР. Исследование гормонального статуса подростков II группы в динамике (табл. 3) свидетельствует о повышении уровня тестостерона, ЛГ и ФСГ через 6 и 12 мес. Однако отмечено, что через 6 мес после лечения содержание ЛГ и ФСГ в крови стало несколько ниже значений, достигнутых непосредственно при выписке из стационара. В дальнейшем, через год, у всех обследованных достоверно увеличилось содержание изучаемых гормонов в крови. У 7 мальчиков-подростков уровень тестостерона и у 5 уровень гонадотроп-

Таблица 1. Содержание гонадотропных гормонов и половых стероидов в организме подростков с ЗПР ($M \pm m$)

Изучаемые показатели	Норма	I группа (n= 19)	II группа (n= 19)
ЛГ, мМЕ/мл	5,21±0,38	2,03±0,22*	2,01±0,19*
ФСГ, мМЕ/мл	4,69±0,82	2,67±0,21*	1,19±0,08*
T, нмоль/л	13,50±1,25	2,02±0,40*	1,75±0,18*
17-КС, мкмоль/сут	30,20±0,50	14,22±0,29*	12,99±0,65*

Примечание: * - достоверность отличия показателей по отношению к контролю ($P < 0,05$).

Таблица 2. Экскреция мелатонина с мочой у мальчиков-подростков с ЗПР на фоне измененного светового режима ($M \pm m$)

Уровень экскреции мелатонина	Исходные показатели	На фоне измененного светового режима		
		1-е сутки	7-е сутки	При выписке
Суточная экскреция, нмоль/сут	100,81±5,39	77,16±7,4*	71,93±5,50*	58,19±4,90*
1-я порция (с 8 до 20 ч), нмоль/12ч	41,73±4,70	35,17±12,65	34,98±5,48	22,77±4,30*
2-я порция (с 20 ч до 8 ч), нмоль/12 ч	44,85±4,80	31,30±4,00*	28,20±3,50*	30,44±4,70*

Примечание: * - достоверность отличия показателей по отношению к исходным ($P < 0,05$).

Таблица 3. Изменение показателей гормонального статуса у мальчиков-подростков с ЗПР II группы в динамике наблюдения ($M \pm m$)

Изучаемые показатели	При выписке (n=19)	Через 6 мес (n=15)	Через год (n=14)
ЛГ, мМЕ/мл	3,46±0,51*	2,45±0,17	3,98±0,11*
ФСГ, мМЕ/мл	4,44±0,64*	2,53±0,74*	4,25±0,10*
T, нмоль/л	3,64±0,81*	6,25±0,63*	9,87±0,56*
17-КС, мкмоль/сут	16,45±0,17	7,95±0,22*	22,16±0,29*

Примечание: * $P < 0,05$ - достоверность отличия показателей по отношению к исходным (в табл. 1).

ных гормонов стал соответствовать возрасту. Содержание мелатонина

через 6-12 мес не определяли, так как, по нашему мнению, данный показатель не является критерием эффективности лечения.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют об изменении функциональной активности эпифиза и уменьшении экскреции мелатонина в результате продления светового дня. В большинстве случаев содержание эпифизарного гормона в моче уменьшалось в первые сутки терапии. На фоне снижения уровня экскреции мелатонина отмечено повышение содержания тестостерона и гонадотропных ЛГ и ФСГ гормонов. Изменения в гормональном статусе были выражены в наибольшей степени непосредственно после окончания лечения. Данные клинического осмотра мальчиков-подростков с ЗПР свидетельствует о более высокой эффективности неспецифической стимулирующей и общеукрепляющей терапии при ее сочетании с изменением светового режима. Анализ полученных результатов позволил предположить, что изменение светового режима в осенне-зимний период у мальчиков-подростков с ЗПР при исходно высоком уровне экскреции мелатонина, возможно, является патогенетическим методом лечения, направленным на уменьшение антигонадного влияния эпифизарного гормона и повышение функциональной активности гипофизарно-гонадного комплекса.

Выводы

1. У мальчиков-подростков с ЗПР при уровне мелатонина в моче, превышающем возрастную сезонную норму, удлинение светового дня до 16 ч приводит к уменьшению экскреции эпифизарного гормона и повышению содержания тестостерона, лютропина и фоллитропина в крови.

2. Проведение неспецифической стимулирующей и общеукрепляющей терапии на фоне измененного светового режима в осенне-зимний период позволяет в 2 раза повысить эффективность лечения.

Литература

1. Плехова Е.И., Стулий Л.А., Филиппова Н.В. и др. Распространенность нарушения полового развития мальчиков учащихся общеобразовательных школ и СПТУ г.Харькова // II Всесоюз. конф. педиатров-эндокринологов. М., 1988, с. 115.
2. Плехова О.І., Левчук Л.П., Голобородько А.В. та ін. Затримка статевого розвитку хлопців-підлітків та їх лікування // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1997, №5, 84-87.
3. Gupta D. The pineal gland in relation to growth and development in children // J. Neural. Transmiss. 1986, Suppl. 21, 217-232.
4. Плехова Е.И. Половое созревание девочек и механизмы формирования его задержки (клинико-экспериментальное исследование); Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 1987. 47 с.
5. Плехова Е.И., Голобородько А.В. О возможности участия индоламинов в регуляции полового созревания мальчиков // Актуальные проблемы подростковой медицины. Харьков, 1992, 96-97.
6. Плехова Е.И., Юферова Е.В., Турчина С.И. Эпифиз и половое созревание // Актуальні проблеми охорони здоров'я дітей шкільного віку та підлітків: Тези доп. наук.-практ. конф. Харків, 1997, с. 149.

7. Герман С.В. Мелатонин у человека // Клин. мед. 1993, 71, №3, 22-30.
8. Линейные диаграммы для оценки физического развития школьников: Метод. рекоменд. Харьков, 1995. 24 с.
9. Затримка статевого розвитку хлопців та їх реабілітація: Метод. рекоменд. Харків, 1996. 20 с.
10. Демченко А.Н., Черкасов И.А. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: Метод. рекоменд. Харьков: НИИ эндокринологии и химии гормонов, 1978. 23 с.
11. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической биохимии. Минск: Белорусь, 1982, 282-284.
12. Зубков Г.В., Петрушин В.Д., Чипиженко В.А., Анискина А.А. Метод определения мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче // Сб. науч. трудов. 1974, вып. 109, 77-81.
13. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев в медико-биологических исследованиях. Л., 1973. 140 с.

Нові патогенетичні підходи до терапії хлопчиків-підлітків із затримкою статевого розвитку

С.І.Турчина

Український НДІ охорони здоров'я дітей та підлітків, 310153 Харків

Для терапії хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку при підвищеній екскреції із сечею епіфізарного гормону мелатоніну вперше було запропоновано корекцію світлового режиму за рахунок подовження світлового дня до 16 годин у осінньо-зимовий період. Розроблений спосіб забезпечує зниження рівня мелатоніну протягом лікування, збільшення концентрації тестостерону, лютропіну та фолітропіну в крові. Зроблено висновок, що зміна світлового режиму у згаданого контингенту хворих є патогенетичним методом лікування, який дозволяє значно збільшити ефективність терапії.

New pathogenetic approaches to the therapy of adolescent boys with delayed puberty

S.I.Turchina

Ukrainian Research Institute of Children and Adolescents Health Care, 310153 Kharkiv, Ukraine

For the first time it has been suggested that in therapy of adolescent boys with delayed pubertal development and manifested high urinary epiphyseal hormone (melatonin) excretion an artificial daylight extension of up to 16 hours (in autumn-winter period) should be employed. The novel method provides for a decrease in excreted melatonin levels in the course of treatment accompanied by an increase in blood testosterone concentration, as well as LH and FSH levels. It is concluded, that such an alteration of light regime for those patients proves to be a pathogenetic method of treatment which makes it possible to increase the efficiency of the therapy.

ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ ТИРЕОПАТИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС: ВЛИЯНИЕ ЗАФИКСИРОВАННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ И ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НА ЧАСТОТУ ГИПОТИРЕОЗА

Н.Д.Халангом

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, 340003 Донецк, Украина

Проведен анализ структуры тиреопатий у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС по данным медицинской статистики в сопоставлении с данными литературы и собственными наблюдениями за диагностическим алгоритмом тиреопатий в регионе. Отмечено значительное преобладание гипотиреоза и диффузного токсического зоба, а также рака щитовидной железы у ЛПА, по сравнению с показателями по области. Обоснована необходимость пересмотра практики диагностирования аутоиммунного тиреоидита, поскольку существующая процедура не использует современные методы верификации диагноза (антитиреоидные антитела, цитологическая диагностика). Клиническая часть исследования включала наблюдение за 52 ЛПА. В результате наблюдения пациенты разделены на клинические группы, проанализировано влияние дозы облучения, стабильного йода, введенного в организм в период нахождения в зоне аварии. Доказано защитное действие стабильного йода, в первые 3 мес после аварии, выразившееся в снижении частоты гипотиреоза при наблюдении за 10-летний период. Отсутствует прямая связь между величиной документированной дозы облучения и частотой тиреоидной патологии. Показана большая, по сравнению с мужчинами, подверженность гипотиреозу женщин, посещавших зону аварии. Обоснован алгоритм обследования ЛПА, предполагающий первоочередное клиническое и лабораторное обследование женщин и лиц, не получавших йодной профилактики в период аварии.

Ключевые слова: гипотиреоз, йодная профилактика, доза облучения, авария на Чернобыльской АЭС.

В настоящее время общеизвестно, что авария на Чернобыльской АЭС является катастрофой с труднопрогнозируемыми социальными и тяжелыми медико-биологическими последствиями. Значительная доля этих последствий определяется выбросом около 670×10^{15} Бк радиоактивного йода, что обусловило инкорпорацию этого изотопа в щитовидную железу людей [1]. Это обстоятельство трудно оспорить. Наблюдаемый с 1989г. многократный рост заболеваемости раком щитовидной железы у детей Украины [2] является его очевидным следствием. Значительно менее очевидной является проблема индукции различных тиреопатий у взрослого населения, привлекавшегося в послеварийный период для работ в 30-километровой зоне аварии. Имевшийся до аварии экспериментальный и клинический опыт (ядерный инцидент на Маршалловых островах) позволил предполагать рост аутоиммунной патологии щитовидной железы у лиц, контактировавших в зоне аварии с радиоактивным йодом до середины июня 1986г. Значительное воздействие на развитие аутоиммунных тиреопатий могли оказать и долгоживущие изотопы, с которыми ЛПА контактировали и после июня 1986г. Фракционированное γ -облучение, внешнее и внутреннее β -облучение [3] могло, подавив функцию вилочковой железы, способствовать развитию аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Актуальность настоящего исследования для региона определяется наличием в Донецкой области более чем 20 тысяч ликвидаторов, рост тиреопатий у которых можно обоснованно предвидеть, причем не только за счет контакта с радиоактивным йодом, но и вследствие иммунных повреждений, вызванных облучением [3].

Рост патологии щитовидной железы у ЛПА, живущих в Донецкой области, по данным статистического учета областного отдела здравоохранения и центра радиационной медицины, в целом соответствует ожидаемым показателям, основанным на данных литературы о тиреопатогенном действии ядерных инцидентов. Неясными представлялись несколько аспектов проблемы, а именно:

- 1) какова истинная распространенность и структура тиреопатий у ЛПА;
- 2) какова связь между дозой облучения и развитием тиреопатии;
- 3) оказала ли эффект проведенная у части ЛПА йодная профилактика.

Материалы и методы

Структура тиреопатий, диагностируемых у ЛПА, изучалась по статистическим данным, аккумулируемым Донецким региональным центром радиационной медицины, в сопоставлении с данными статистической службы областного отдела здравоохранения, учитывающими заболеваемость и распространенность основных эндокринопатий в регионе.

Под наблюдением находилось 52 ЛПА, направленные в областную больницу в связи с предполагаемой тиреопатией. Как правило, больные поступали по направлению областной больницы профзаболеваний с предположительным диагнозом аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Большинство больных жаловались на утомляемость, нередко отмечались рецидивирующий паротит (по данным анамнеза), периодически возникающие неприятные ощущения в горле при глотании, чувство комка в горле (23 %). Обследование по возможности проводили по схеме De Groot [1], предложенной для диагностики и динамического наблюдения тиреопатий после лучевого воздействия. Не применяли фигурирующее в схеме сканирование щитовидной железы с тиреотропным нуклидом из-за необходимости радиационного щажения указанного контингента больных. Широко использовали сонографию. К сожалению, не всегда могли определить антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ). До 1996 г. отсутствовала техническая возможность определять антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), что затрудняло верификацию АИТ. ЛПА разделены на клинические группы: с гипотиреозом, с АИТ, с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), с узловым зобом, без тиреопатий.

Гипотиреоз подтверждался исследованием Т₄ у части больных - свободного Т₄, тиреотропного гормона (ТТГ). АИТ устанавливался на основании повышенного содержания АТ-ТГ/АТ-ТПО и (или) данных гистологического/цитологического исследования. АИТ подтвержден у 5 из 15 больных гипотиреозом. У большинства больных узловым зобом гормональными исследованиями подтвержден эутиреоз, сонографически выявлены непальпируемые узлы щитовидной железы (у 12 из 15). Один больной зобом II степени прооперирован (гистологически обнаружен микрофолликулярный зоб с участками склероза). У 3 больных проведена пункционная биопсия узлов с цитологическим исследованием, во время которого не выявили АИТ или аденомы. Размеры пальпируемого зоба не превышали II степени (критерии ВОЗ). В группе с ДТЗ у одного больного отмечалась ремиссия тиреотоксикоза после операции, еще у одного - триiodтирониновый токсикоз, что обусловило относительно невысокий средний уровень Т₄. ЛПА без тиреопатий обследованы клинически и гормонально (Т₃, Т₄). В эту же группу вошли 5 из 6 обследованных нами ЛПА с высокими дозами облучения, полученными в апреле-мае 1986 г. при строительстве тоннеля под четвертым блоком. Не все ликвидаторы, посещавшие зону Чернобыля до 15 июля 1986 г., получали препараты йода.

Различия средних измеряемых величин оценивали по критерию t. Для оценки влияния йодной профилактики и пола ЛПА на частоту тиреопатий использовали показатель соответствия (χ^2).

Результаты и их обсуждение

К началу 1996 г. на учете в больнице профзаболеваний центра радиационной медицины состояли 22368 ЛПА. Сведения о распространенности у этого контингента тиреопатий и ежегодной заболеваемости фиксируются статистическим отделом с 1991 г. Эти данные (на 10000 ЛПА) приведены в табл. 1.

Таблица 1. Распространенность и заболеваемость тиреопатиями у ликвидаторов (А) и в общей популяции населения региона (Б) на 10000 жителей.

Годы	Нетоксический узловой зоб	Диффузный токсический зоб	Приобретенный гипотиреоз	Хронический тиреоидит
А				
1993	1227/384	122/37	182/64	1235/512
1994	804/134	178/51	182/25	1346/337
1995	747/73	118/6	223/22	1515/202
Б				
1992	6,2/1,2	8,9/1,1	7,0/0,7	3,3/1,2
1995	10,7/1,9	12,6/1,3	11,2/1,0	11,5/2,3

Примечание: в числителе и знаменателе - распространенность и заболеваемость соответственно.

Приведенные данные, касающиеся ликвидаторов (А), резко отличаются от соответствующих данных по области (Б). Наиболее значительна эта разница в отношении распространенности АИТ. У ЛПА эта патология регистрируется на 2 порядка чаще, чем в общей популяции. Анализ данных литературы позволяет предполагать рост этой патологии. Так, гистологические признаки АИТ обнаруживались у 11 % оперированных по поводу поражения щитовидной железы, ранее подвергавшихся наружному облучению [1], но этот диагноз был поставлен гистологически. Зафиксированный же органами статистики уровень АИТ (более 15 % всех ЛПА), вероятно, все же свидетельствует о гипердиагностике этой патологии.

Дооперационный диагноз АИТ должен опираться либо на данные цитологического исследования пунктата щитовидной железы, либо на выявление антител к тиреоглобулину и/или тиреоидной пероксидазе [1,4]. Поскольку ни тот ни другой путь верификации в области широко не использовался из-за технических и экономических причин, истинная распространенность АИТ остается неустановленной.

Следует отметить, что вследствие того, что для обследования ликвидаторов не использовался адекватный алгоритм, можно предполагать значительно большую распространенность такого малосимптомного вначале заболевания, как рак щитовидной железы. Нам известно лишь о 8 случаях рака щитовидной железы у ЛПА, проживающих в Донецкой области. В этой связи интересно обратиться к данным литературы о структуре тиреопатий, изученной у значительно меньших по размерам контингентов ЛПА в нескольких российских городах (Ижевск, Барнаул, Екатеринбург). Вероятно, меньшее количество наблюдаемых ЛПА облегчило реализацию диагностического алгоритма, близкого к оптимальному: ежегодный осмотр эндокринолога с проведением по пока-

Таблица 2. Структура тиреопатий у ликвидаторов, по данным литературы и статистического учета по Донецкой области, %

Источник литературы	Всего ЛПА	Эутиреоидная гиперплазия	АИТ	Гипотиреоз	ДТЗ	Рак
Станилевич Н.П. и соавторы, [6]	3227	15,2	0,7	0,3	0,3	0,1
Совенков Ю.М. и соавторы, [5]	314	н.д.	н.д.	0,6	н.д.	0,6
Петров В.Н. и соавторы, [7]	989	23,3	н.д.	1,4	н.д.	н.д.
Донецк	22368	н.д.	15,1	2,2	1,2	0,04

Примечание: н.д. - нет данных.

заниям пункционной биопсии и определением АТ-ТГ и АТ-ТПО [5]. Эти данные суммированы нами в табл.2.

Как видно, показатели распространенности гипотиреоза мало отличаются от данных, полученных в Донецке. АИТ встречается на порядок реже, зато частота “эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы II степени” соответствует показателям АИТ в Донецке (15%). Очевидно, что в условиях неполного объема обследования у значительной части лиц это состояние, чаще всего соответствующее по международной классификации болезней диагнозу “простой зоб”, классифицировано как АИТ. Что касается гипотиреоза и ДТЗ, то эта патология всегда верифицировалась определением гормонов, поэтому различия с данными литературы небольшие. Тревожит высокий процент рака щитовидной железы у ЛПА, зафиксированный российскими учеными. Очевидно, что при условии адекватного обследования ликвидаторов Донецкой области рак щитовидной железы может быть выявлен еще у некоторого числа лиц, поскольку до сих пор он выявлен у 0,04% пациентов. Таким образом, анализ встречаемости патологии щитовидной железы выявил значительное превышение заболеваемости гипотиреозом и ДТЗ у ЛПА, по сравнению с показателями по области. Данные литературы подтверждают эту тенденцию.

О несоблюдении единых критериев при диагностике хронического тиреоидита свидетельствуют статистические данные, представленные Украинским научно-практическим центром эндокринной хирургии: так, в 1996 г. заболеваемость тиреоидитом в соседних Донецкой и Луганской областях составляла 133,8 и 9, в Днепропетровской и Запорожской - 206,6 и 27,1 на 100000 соответственно.

Рост заболеваемости АИТ, зафиксированный статистикой, скорее всего отражает увеличение частоты встречаемости простого и неутонченного зоба. Этот контингент ЛПА нуждается в более детальном обследовании с использованием цитологических и иммунологических тестов.

Анализ возраста ликвидаторов (табл.3) указывает на достоверное повышение его в группах больных гипотиреозом и узловым зобом (по сравнению с таковым без тиреопатий). Основная часть последней группы состоит из лиц с сонографически подтвержденными аномалиями щитовидной железы: обнаружены мелкие (до 10 мм) узлы, обычно на фоне диффузной неоднородной ткани. Известно, что возрастные изменения в щитовидной железе сонографически могут проявляться в виде мелких

кист, мелких или относительно крупных эхопозитивных структур, представляющих собой очаги разрастания соединительной ткани [8]. Диффузная неоднородность сонографически выявлена у 95% обследованных нами ЛПА. Аналогичные результаты приводят исследователи из Барнаульского университета [5]. Вероятно, облучение приводит к раннему «постарению» щитовидной железы, у части ЛПА проявляющемуся наличием мелких узлов на сонограмме.

В наблюдавшейся нами группе из 52 ЛПА значительную часть составили больные гипотиреозом, причем почти половина из них - женщины. В такой же по количеству группе ЛПА без тиреопатий была только одна женщина. Такое распределение является неслучайным. Следует принять во внимание и меньшую долю женщин среди ЛПА. Очевидно, здесь сказывается большая подверженность женского организма тиреопатиям.

Таблица 3. Количественный, поло-возрастной состав клинических групп ликвидаторов и уровень тироксина в их крови

Группа	Всего обследованных	Женщины	Возраст,* годы	T ₄ , нмоль/л
Гипотиреоз	15	7 ^f	45,71±02,54 ^f	4,15±08,55 ^f
АИТ	7**	2	39,14±02,95	53,28±17,20
Узловой зоб	15	3	47,42±02,54 ^f	108,87±6,39
ДТЗ	5	1	39,33±3,80	171,25±30,07
Без тиреопатий	15	1	36,47±2,22	113,12±9,51

Примечание: * - возраст и уровень тироксина приведены на момент первичного обследования по поводу тиреопатии (M±m); ** - 5 больных с АИТ вошли и в группу АИТ, и в группу гипотиреоза; f - p < 0.01 дано в сравнении с показателями, зафиксированными у ликвидаторов без тиреопатий.

Большинство обследованных находились в зоне аварии до июля 1986 г., то есть в период активного действия короткоживущих нуклидов йода [3]. Это обстоятельство требует дополнительного анализа.

Оказалось, что из 15 ЛПА с развившимся гипотиреозом, в «йодный» период, находились в зоне 11, а получали стабильный йод только 2. В то же время из 15 ЛПА без тиреопатий пребывали в зоне в «йодный» период также 11 человек, но получали стабильный йод - 9. Опасения и сомнения в отношении целесообразности массовой йодной профилактики при выбросе короткоживущих изотопов йода могли быть связаны с данными об индуцирующем аутоиммунные тиреопатии действии избытка йода [9]. Что касается Чернобыльской ситуации, то российские исследователи [10], изучавшие тиреоидный статус 60 детей г. Болхова Орловской области через 8 лет после проведенной ими в 1986 г. йодной блокады (курсовая доза 0,16 г), выявили уменьшение относительного объема щитовидной железы, частоты зоба, уровней тиреотропина и антител к ТГ и ТПО в этой группе, по сравнению с показателями группы из 110 детей, не получавших стабильный йод. Эти данные не дают основания предполагать отрицательное воздействие йодной профилактики, в значительной мере они согласуются с результатами наших исследований.

Анализ данных о дозах облучения, указанных в документах ЛПА, свидетельствует об отсутствии причинной связи между величиной документированной дозы и поражением щитовидной железы (табл.4). Более

того, доза облучения у больных с гипотиреозом и узловым зобом была ниже, чем у больных без тиреопатий. Этот феномен можно объяснить как неадекватной дозиметрией, так и протективным эффектом йодной профилактики, которую получили все ликвидаторы с документированными высокими дозами облучения.

Таким образом, прием йода, вероятно, предотвратил развитие тиреопатий у части ЛПА, находившихся в зоне до июля 1986 г. С другой стороны, документированная доза облучения не коррелирует прямо с частотой и характером тиреопатий. Особенностью АИТ у наблюдаемых нами больных было развитие преимущественно атрофической его формы. Наиболее многочисленную клиническую группу составляли больные с гипотиреозом, что, вероятно, соответствует действительному преобладанию этой патологии у ЛПА.

Таблица 4. Документально зарегистрированные дозы облучения, в клинических группах ликвидаторов ($M \pm m$).

Клиническая группа	Количество ЛПА с документированной дозой	Доза облучения ,бэр
Гипотиреоз	6	13,06±03,82*
АИТ	5	22,16±13,12
Узловой зоб	7	18,81±03,59*
ДТЗ	5	39,33±03,80
Без тиреопатий	13	44,44±07,93

Примечание: * - $P < 0,01$ в сравнении с группой без тиреопатий.

Практика диагностики аутоиммунного тиреоидита у ликвидаторов должна быть пересмотрена: необходимо у всех ЛПА с увеличенной щитовидной железой (I-B, II степени) или признаками гипотиреоза определять антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе, а также шире использовать цитологическую диагностику у лиц с пальпируемыми и/или определяемыми сонографически узловыми аномалиями щитовидной железы. В первую очередь должны быть обследованы женщины и лица, не получившие йодной профилактики в «йодный» период аварии.

Литература

1. Герасимов Г.А. Влияние ионизирующей радиации на щитовидную железу // Пробл. эндокринол. 1991, 37, №4, 64-67.
2. Чорнобров А.Д., Торбин В.Ф., Терещенко В.П., Литовченко Ю.С. Захворюванність на рак щитовидної залози в Україні до і після аварії на ЧАЕС // Тез. доп. 5-го з'їзду ендокринологів України. К., 1994, с. 287.
3. Комиссаренко С.В., Зак К.П., Мельников О.Ф. и др. Радиация и иммунитет человека. К.: Наукова думка, 1994. 112 с.
4. Дедов И.И., Марова Е.И., Герасимов Г.А. и др. Эндокринологические аспекты мониторинга и медицинской реабилитации населения контролируемых районов, пострадавших при аварии на ЧАЭС // Пробл. эндокринол. 1994, №2, 1-8.

5. Станилевич Н.П., Налётова Т.М., Головкин С.В. Анализ эндокринной патологии у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, жителей Свердловской области // Тез. докл. III Всерос. съезда эндокринологов. М., 1996, с. 243.
6. Савенков Ю.М., Петрова Н.Б., Новикова Н.С. Динамика изменений щитовидной железы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Там же, с.242.
7. Петров В.Н., Петров Н.М., Состояние здоровья и эндокринной системы у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Там же, с.242.
8. Эпштейн Е.В., Олейник В.А., Тронько Н.Д., Имшинецкий П.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний эндокринных желез. К.: Здоров'я, 1992. 96 с.
9. McGregor A.M., Weetman A.P., Ratanachaiyavong S. et al. Iodine: an influence on the development of autoimmune thyroid disease? // In: Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. Eds. R. Hall, J. Kobberling. New York: Raven Press, 1985, 209-216.
10. Шилин Д.Е., Касаткина Э.П., Пыков М.И. и др. Тиреоидный статус детей после йодной блокады в связи с аварией на ЧАЭС // Тез. докл. III Всерос. Съезда эндокринологов. М., 1996, с. 245.

Проблема діагностики тиреопатій у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС. Вплив документованої дози опромінення та йодної профілактики на розвиток гіпотиреозу

М.Д.Халангот

Донецький державний медичний університет, 340003 Донецьк

Проведено аналіз структури тиреопатій у ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на підставі даних медичної статистики у порівнянні з даними літератури та власними спостереженнями за діагностичним алгоритмом цих захворювань у регіоні Донецька. Помічено істотне збільшення кількості хворих на гіпо- та гіпертиреоз, а також на рак щитовидної залози серед ЛНА, порівняно з загальнообласними показниками. Обґрунтовано необхідність перегляду практики діагностування аутоімунного тиреоїдиту, оскільки існуюча в регіоні процедура майже не використовує сучасні діагностичні тести, зокрема такі, як визначення антитіл до тиреоглобуліну, тиреοїдної пероксидази, або цитологічну діагностику зоба. Власні клінічні дослідження побудовано на спостереженні за 52 ЛНА, які були направлені до обласної лікарні для верифікації захворювання щитовидної залози. Встановлено, що серед ЛНА, хворих на гіпотиреоз, порівняно з ЛНА без тиреопатій, значно більше жінок та тих осіб, що не приймали стабільного йоду в «йодний» період аварії. З іншого боку, не простежено кількісного зв'язку між документованою дозою опромінення та розвитком тиреопатій. Таким чином, обґрунтована необхідність першочергового обстеження стану щитовидної залози у тих ЛНА, що не отримали йодної профілактики влітку 1986 р., а також у жінок.

Problem of thyroid disease diagnosis in the Chernobyl accident liquidators. Documented irradiation dose and effect of iodine administration

N.D.Khalangot

Donetsk State Medical University, 340003 Donetsk, Ukraine

Thyroid diseases nomenclature in Donetsk region inhabitants, who visited the Chernobyl accident zone - «Chernobyl accident liquidators» (ChAL) was reviewed. This study was made as a comparison of the literature data and our own observation of the regional thyroid diagnostic practice. A significant rise in hypo- and hyperthyroid diseases and thyroid cancer was revealed as compared with the data for the whole region. A revision of the regional thyroid disease diagnostic practice is substantiated, since the existing procedure usually does not include some up-to-date diagnostic tests (thyroglobulin and thyroid peroxidase antibodies) or goitre cytologic analyses. Our studies included a follow-up of 52 ChAL, who visited regional clinic for thyroid diseases verification up to 1996. It was found that among ChAL with hypothyroidism subjects who did not take stable iodine preparations and females constituted greater portion as compared with ChAL without thyroid diseases. The documented irradiation dose seems to have no connection with thyroid disease development. Thus, the thyroid gland should be examined firstly in females and ChAL who did not receive iodine in 1986.

ХРОНОРИТМИ ФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ ТА ГІПОТИРЕОЗ

Н.В. Кривич

Буковинська державна медична академія, 274000 Чернівці

Досліджено циркадіанні ритми функції щитовидної залози у 78 хворих на дифузний токсичний зоб та 25 хворих на гіпотиреоз за допомогою визначення вмісту T_3 , T_4 , ТТГ у 3 порціях крові, взятих через 8 год протягом доби. Отримані дані оброблено за допомогою косинораналізу. Вивчали такі параметри ритму: мезор, амплітуду, акрофазу і батифазу. У хворих на тиреотоксикоз відбувається зсув акрофаз T_3 та T_4 в бік денних та вечірніх годин, батифаз - ранкових, збільшення їх мезорів і амплітуди ТТГ пропорційно тяжкості захворювання, зростання амплітуди T_4 та T_3 . У хворих на гіпотиреоз виявлено зменшення мезорів T_3 та T_4 , амплітуди T_3 та збільшення мезору ТТГ. Акрофаза T_3 та T_4 припадала на ранкові, батифаза - на денні години, відбувалося помірне зміщення акрофази ТТГ в бік вечірніх годин.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, гіпотиреоз, тироксин, трийодтиронін, тиреотропний гормон, хроноритми.

У регуляції та інтеграції численних ритмічних процесів у організмі важливого значення (поряд з різними ланками нервової системи) набувають синхронізовані коливання функціональної активності ендокринних органів. Поява, розвиток і становлення періодичного функціонування ендокринної системи є складним процесом, який досі не вивчений [1]. Дослідження ритмів гормонів у різні вікові періоди людини дозволяє фіксувати її здатність до адаптації в екстремальних ситуаціях, рівень надійності чи резерви організму [2]. В хроноендокринології терапія гормональними препаратами набуває особливого значення з позицій біоритмології: екзогенне введення гормону має максимально імітувати нормальний ритм секреції і метаболізму [3]. Відомо, що в ендокринологічній практиці широко застосовують навантажувальні тести гормонами та їх метаболітами для діагностики передманіфестних форм захворювання чи уточнення ступеня ураження ендокринної системи [4]. За своєю суттю навантажувальний тест є індуктором осциляції тієї чи тієї ланки ендокринної регуляції або метаболічної системи. Навантаження зумовлює новий або пригнічує старий ритм. Вивчення індукованих ритмів викликає інтерес не тільки медичної біоритмології, але й має безпосереднє практичне значення. Математичний аналіз цих ритмів дає можливість з більшою імовірністю об'єктивізувати стан ланки регуляції, що вивчається [5]. Визначення ритмів секреції гормонів і проведення функціональних тестів на їх основі є досить точним і надійним критерієм для встановлення діагнозу більшості ендокринопатій, оцінки ефективності призначеної терапії, прогнозування перебігу та наслідків захворювання [6]. На думку [1], перспективність хроноендокринології безсумнівна. Вже накопичено численні свідчення з біоритмології ендокринної системи. Проте хроноритми щитовидної залози, хронодіагностика та хронофармакологія її захворювань вивчені недостатньо, а існуючі дані вирізняються великою варіабельністю.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 78 хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ), 25 - на гіпотиреоз та 20 практично здорових людей, які склали контрольну групу. В групу обстежених увійшли тільки пацієнти з первинним тиреотоксикозом та первинним гіпотиреозом (скринінг проводили за вмістом ТТГ в сироватці крові) без супутніх захворювань та вираженої недостатності кровообігу. Серед хворих на тиреотоксикоз більшість склали хворі із середнім ступенем тяжкості недуги, на гіпотиреоз - з тяжкою формою. Переважно це були жінки. Більшість хворих на тиреотоксикоз була у віці 21-30 років та 41-50 років; серед хворих на гіпотиреоз переважали хворі віком 41-50 років.

Вивчали циркадіанні ритми вмісту тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), тиреотропного гормону (ТТГ) у 3-х порціях крові, взятих через 8 год протягом доби (08.00; 16.00; 24.00). Вміст тироксину визначали за методом радіоімунного аналізу за допомогою набору РІА- T_4 -ІПР, трийодтироніну - РІА- T_3 -ІПР, тиреоглобуліну РІА-ТТ¹²⁵I (Білорусь), вміст тиреотропного гормону - РІА-ТТГ (Чехія) на радіоімунному аналізаторі «Гамма - 12».

Отримані дані оброблено за допомогою косинораналізу. Вивчали такі параметри ритму: мезор (середній рівень досліджуваного показника), амплітуду (різниця максимального відхилення та мезору), акрофазу (момент часу, в який спостерігалось максимальне значення показника) і батифазу (момент часу, в який спостерігалось мінімальне значення показника).

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили за допомогою пакету програм «STATGRAPHICS», що передбачає визначення загальних характеристик ряду, оцінку ступеня вірогідності розбіжностей за допомогою критерія t Стьюдента, кореляційний та регресійний аналізи.

Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі мезор T_3 складав $1,12 \pm 0,018$ нМ/л, амплітуда - $0,29 \pm 0,004$ нМ/л, акрофаза - 12 год 51 хв, батифаза - 23 год 48 хв. Максимальний його рівень спостерігався з 8-ї години до 16-ї, мінімальний - з 20-ї до 4-ї години. Найвищі рівні тироксину зареєстровані з 2-ї до 10-ї години, найменші - з 14-ї до 22-ї години. Величина мезору відповідала $108,6 \pm 0,77$ нМ/л, амплітуди $21,85 \pm 0,180$ нМ/л з акрофазою о 5-ї годині 58 хвилин, та батифазою о 16-ї годині 10 хвилин. Найвищий рівень ТТГ в сироватці крові зареєстровано о 1-й годині 24 хвилини, мінімальний - о 12-й годині 10 хвилин. Середній його рівень склав $2,37 \pm 0,098$ мМО/л, максимальне відхилення від мезору - $2,69 \pm 0,111$ мМО/л. Аналізуючи вихідні, незапроксимовані дані, можна відзначити нічний пік секреції ТТГ, що відповідає даним літератури [2, 7].

У хворих на тиреотоксикоз легкого ступеня рівень T_3 зростав з 16-ї години до 24-ї, після чого знижувався. Мезор його складав $2,61 \pm 0,029$ нМ/л, амплітуда - $2,12 \pm 0,032$ нМ/л. Акрофаза припадала на 17-ту годину 46 хв, батифаза - на 8-му годину 32 хв. Середній рівень T_4 дорівнював $152,54 \pm 1,621$ нМ/л, розмах коливань становив $31,22 \pm 0,598$ нМ/л, акрофаза - 15 год 38 хв, батифаза - 6 год 42 хв. Слід зазначити, що ритм цього показника зазнає повної інверсії порівняно із контролем. Найбільший рівень спостерігався з 14-ї до 22-ї години, тобто в години найменшої концентрації гормону в сироватці крові в нормі. Мінімальні показники T_4 реєструвались з 24-ї до 8-ї години (період мінімальних значень у контролі). Мезор ТТГ досягав $1,40 \pm 0,249$ мМО/л з амплітудою $1,74 \pm 0,334$ мМО/л. Акрофаза і батифаза припадали на 1-шу годину 29 хвилин та 12-ту годину 30 хв відповідно.

Як бачимо, у хворих цієї групи збільшені мезори T_3 та T_4 і більшою мірою - амплітуди, особливо T_3 . Мезор і амплітуда ТТГ зменшилась. Спостерігається зсув акрофаз T_3 та T_4 в бік денних та вечірніх годин і батифаз - на ранкові години. Акрофаза та батифаза ТТГ істотно не відрізнялась від контролю.

У хворих на тиреотоксикоз середньої тяжкості мезор вмісту T_3 складав $2,84 \pm 0,033$ нМ/л, амплітуда - $1,52 \pm 0,018$ нМ/л, акрофаза - 17 год 52 хв, батифаза - 8 год 11 хв. Максимальні значення - з 20-ї до 4-ї години, мінімальні - з 4-ї до 12-ї години. Архітектоніка ритму T_4 відповідала такій у групі хворих з легким перебігом недуги, за винятком мезору, який збільшився до $189,63 \pm 2,890$ нМ/л. Максимальне відхилення склало $18,29 \pm 0,262$ нМ/л. Акрофаза реєструвалась о 16-й годині 50 хв, батифаза - о 7-й годині 42 хвилини. Для мезору, амплітуди, акрофази та батифази ТТГ визначено такі параметри: $0,78 \pm 0,048$ мМО/л; $1,45 \pm 0,101$ мМО/л; 0 год 32 хв; 12 год 56 хв відповідно.

Мезори T_3 та T_4 зростали істотніше, ніж при тиреотоксикозі легкого ступеня. Амплітуда T_3 переважала контрольний рівень, T_4 зменшувалась. Мезор і амплітуда ТТГ зазнавали більших змін, ніж при тиреотоксикозі легкого ступеня. Відзначався зсув акрофаз T_3 та T_4 на післяполудневі години, причому для T_4 виражений більшою мірою, ніж при тиреотоксикозі легкого ступеня, а також зміщення батифаз показників в бік ранкових годин. Акрофаза ТТГ помітно не змінилася.

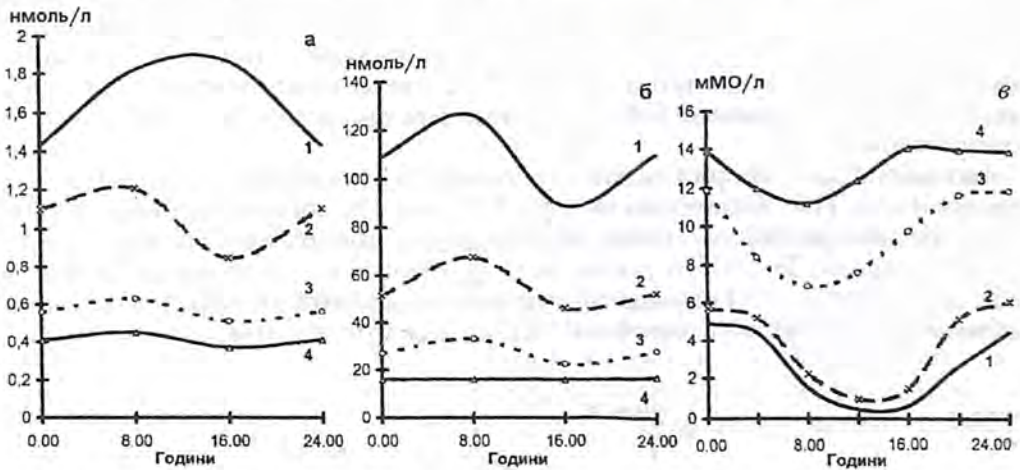
У хворих з тяжким перебігом захворювання найвищі значення T_3 спостерігались з 12-ї до 20-ї години, найнижчі - з 6-ї до 10-ї години. Мезор T_3 складав $3,34 \pm 0,072$ нМ/л, амплітуда $0,52 \pm 0,014$ нМ/л, акрофаза - 16 год 40 хв, батифаза - 7 год 55 хв. Середній рівень T_4 становив $209,17 \pm 3,931$ нМ/л, відхилення від середнього значення - $26,91 \pm 2,839$ нМ/л з акрофазою о 15-й годині 57 хвилин і мінімальним значенням показника о 6-й годині 08 хвилин. Структура ритму нагадувала хронограми при інших формах захворювання, за винятком величини мезора. Ритм ТТГ майже не відрізнявся від такого при тиреотоксикозі легкого та середнього ступеня, хоча мезор та амплітуда зменшувались: $0,63 \pm 0,71$ мМО/л та $1,23 \pm 0,134$ мМО/л відповідно. Акрофаза припадала на 0 год 38 хв, батифаза - на 12 год 49 хв.

Слід зауважити, що у хворих цієї групи спостерігалось помітне збільшення мезорів T_3 , T_4 порівняно з величинами при тиреотоксикозі легкого та середнього ступеня, амплітуди зросли, T_3 - меншою мірою, T_4 - більшою, ніж при тиреотоксикозі легкого та середнього ступеня. Мезор і амплітуда ТТГ не досягли контрольного рівня. Зсув акрофаз T_3 та T_4 в бік денних та вечірніх годин виражений більше, ніж при інших формах захворювання, а також зміщення батифаз на ранкові години. Акрофаза ТТГ не відрізнялась від контролю.

Отже, у хворих на тиреотоксикоз (мал.1) відбуваються зсув акрофаз T_3 та T_4 в бік денних та вечірніх і батифаз у бік ранкових годин, та збільшення їх мезорів, які прямопропорційні ступеню тяжкості захворювання, зростанню амплітуди T_4 (прямопропорційне) та T_3 (зворотнопропорційне). Мезор і амплітуда ТТГ зменшується прямопропорційно ступеню важкості процесу.

У хворих на гіпотиреоз легкого ступеня мезор T_3 становив $1,06 \pm 0,022$ нМ/л, амплітуда - $0,21 \pm 0,006$ нМ/л, акрофаза - 5 год 18 хв; батифаза - 15 год 55 хв. Максимальний його рівень реєструвався з 4-ї до 10-ї години, мінімальний - з 12-ї до 20-ї години. Слід зазначити, що зменшення вмісту T_3 у сироватці крові виражене більшою мірою в денні години та відповідає нормі вранці. Середнє значення T_4 - $55,74 \pm 0,972$ нМ/л, максимальне відхилення від мезору - $13,46 \pm 0,016$ нМ/л. Акрофаза припадала на 7-му годину 19 хвилин, батифаза - на 16-ту годину 25 хвилин.

Структура ритму майже не змінювалась порівняно із контролем. Найбільші значення ТТГ реєструвались з 20-ї до 4-ї години, найменші - з 6-ї до 12-ї години. Мезор дорівнював $6,48 \pm 0,454$ мМО/л, амплітуда - $1,31 \pm 0,093$ мМО/л. Акрофаза реєструвалась у 22 год 42 хв, батифаза - в 11 год 10 хв.



Мал. 1. Хроноритми вмісту трийодтироніну (а), тироксину (б), тиреотропного гормону (в) у хворих на дифузний токсичний зоб: 1- контроль; 2 - тиреотоксикоз легкого ступеню, 3 - тиреотоксикоз середнього ступеню; 4 - тиреотоксикоз важкого ступеню.

Як бачимо, у пацієнтів цієї групи спостерігається зменшення мезорів і амплітуд T_3 та T_4 , збільшення мезорів ТТГ та зменшення його амплітуди, зсув акрофаз T_3 в бік ранкових годин та ТТГ - в бік вечірніх годин, та батифаз T_3 та T_4 - в бік денних годин.

У хворих на гіпотиреоз середнього ступеня мезор T_3 складав $0,57 \pm 0,082$ нМ/л, амплітуда - $0,07 \pm 0,001$ нМ/л, акрофаза - 6 год 34 хв; батифаза - 17 год 12 хв, з максимумом з 8-ї до 12-ї години та мінімумом з 16-ї до 24-ї години. Архітектоніка ритму T_4 помітно не змінювалась у разі легкого перебігу недуги, середній рівень відповідав $27,96 \pm 3,492$ нМ/л, амплітуда - $7,32 \pm 0,927$ нМ/л. Акрофаза та батифаза випадали на 6-ту годину та 16-ту годину відповідно. Мезор ТТГ дорівнював $9,41 \pm 0,674$ мМО/л, різниця максимального відхилення та мезору - $2,82 \pm 0,201$ мМО/л, з акрофазою о 22-й годині 09 хвилин та батифазою о 8-й годині 10 хвилин.

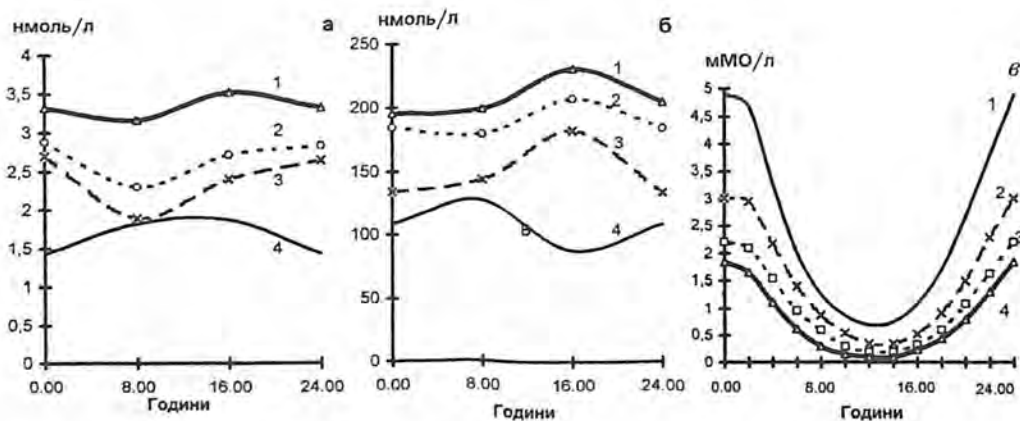
Відзначаються більше зменшення мезорів і амплітуд T_3 і T_4 , ніж при гіпотиреозі легкого ступеня, збільшення мезору та амплітуди ТТГ. Відбувається зсув акрофаз T_3 та T_4 на ранкові години, батифаз - на денні, акрофази ТТГ - на вечірні.

Для T_3 при тяжкій формі процесу характерна майже повна відсутність динаміки ритму цього показника протягом доби. Години найбільшого рівня збігаються з такими в контролі (з 2-ї до 10-ї години та з 14-ї до 22-ї години відповідно). Мезор T_3 дорівнював $0,41 \pm 0,033$ нМ/л, амплітуда - $0,05 \pm 0,004$ нМ/л, акрофаза - 6 год. 10 хв. Батифаза реєструвалась о 16-й годині 28 хвилин. Для T_4 мезор складав $16,05 \pm 3,526$ нМ/л, максимальне відхилення відповідало $1,36 \pm 0,482$ нМ/л з акрофазою о 6-й годині 14 хвилин та мінімальним значенням показника о 16-й годині 05 хвилин. Звертає на себе увагу невеликий розмах коливань протягом доби. Середній рівень ТТГ у

сироватці крові хворих на тяжку форму гіпотиреозу склав $12,98 \pm 0,723$ мМО/л, амплітуда дорівнювала $1,78 \pm 0,098$ мМО/л. Акрофаза та батифаза припадали на 21-шу годину 04 хвилини та 6-ту годину 42 хвилини відповідно.

Спостерігається зменшення мезорів і амплітуд T_3 і T_4 і амплітуди ТТГ та збільшення мезору останнього. Відбувається помітний зсув акрофази T_3 на ранок, порівняно з таким при легкій формі тиреотоксикозу. Акрофаза T_4 істотно не змінилася, батифази припадали на денні години. Спостерігалось зміщення акрофази ТТГ на вечірні та батифази в бік ранкових годин, виражене більшою мірою, ніж при інших ступенях тяжкості захворювання.

Зауважимо, що у хворих на гіпотиреоз (мал.2) спостерігаються зменшення мезорів T_3 та T_4 і збільшення мезору ТТГ, які прямопропорційні ступеню тяжкості захворювання. Також відзначається зменшення амплітуд показників, особливо T_3 , тобто рівень його фактично не змінювався протягом доби. Акрофази T_3 та T_4 припадали на ранкові години, батифаза - на денні, відбувався помірний зсув акрофази ТТГ у бік вечірніх годин.



Мал. 2. Хроноритми вмісту трийодтироніну (а), тироксину (б), тиреотропного гормону (в) у хворих на гіпотиреоз: 1 - контроль; 2 - гіпотиреоз легкого ступеню, 3 - гіпотиреоз середнього ступеню; 4 - гіпотиреоз важкого ступеню.

Розглядаючи початкові (незапроксимовані) дані, можна відзначити зменшення нічного піку підйому рівня ТТГ, який спостерігався у контрольній групі. Під час аналізу даних, що віддзеркалюють добовий ритм функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи, звертає на себе увагу незбіг за часом хвиль максимальної секреції ТТГ та тиреоїдних гормонів. Більш того, акрофаза ТТГ-активності не передує акрофазам секреції T_3 і T_4 .

Існують точки зору, що добовий ритм секреції ТТГ регулюється гіпоталамусом за допомогою ТРГ або запрограмований генетично. Циркадіанний ритм вмісту в плазмі крові тироксину і трийодтироніну, очевидно, мало залежить від ТТГ-активності, а визначається трансформацією тироксину в трийодтиронін у плазмі крові і в тканинах. Цей процес залежить від активності 5'-дейодинази, яка змінюється протягом доби.

Враховуючи зазначені зміни, можна дійти висновку, що брати кров для дослідження вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові пацієнтів з

підвищенням функції щитовидної залози треба у другій половині дня. Клінічне дослідження зранку буде неінформативним, оскільки у хворих на тиреотоксикоз на ці години припадають бати фази показників.

Оскільки у хворих на гіпотиреоз акрофаза T_3 та T_4 припадає на ранкові години, а бати фаза - на денні, визначати рівень T_3 та T_4 доцільно вдень. Враховуючи підйом T_4 вранці, зменшення його вдень та увечері, слід призначати препарати тироксину раз на добу вранці. Оскільки T_3 не зазнає певних змін протягом доби, бо спостерігається різке зменшення амплітуди, препарати трийодтироніну можна призначати двічі або тричі рівномірно протягом доби.

Який же механізм виникнення десинхронозу функції щитовидної залози за її патології? На нашу думку, він передусім пов'язаний з порушенням тиреоїдно-епіфізарних зв'язків, за умов зміненої функції щитовидної залози.

В більшості з досліджень виявлено, що тиреотоксикоз спричинює значне збільшення концентрації мелатоніну, а гіпотиреоз - істотне її зниження [8,9]. Так, при гіпертиреозі рівень мелатоніну збільшується в 8,5 рази [10].

У свою чергу, виходячи із принципу зворотного зв'язку, зміни в епіфізі, які відбулися за порушення функції щитовидної залози, сприяють виникненню її десинхронозу.

Експерименти більшості авторів досвідчили, що мелатонін пригнічує продукцію тиреоїдних гормонів [11, 12]. У дослідженнях [13] введення мелатоніну підвищувало чутливість тиреотропів до інгібуючої дії T_3 і T_4 . У експериментах [12] з одноразовою післяполудневою ін'єкцією мелатоніну щурам виявили вірогідне зниження рівня T_4 о 19-й годині. Він не зазнав змін о 6-й та 12-й годині. Аналогічні зміни спостерігали й інші автори [14]. Вивчено вплив пінеалектомії на функцію щитовидної залози. Так, на 90-ту добу після пінеалектомії у щурів помітно збільшувався діаметр фолікулів, висота фолікулярного епітелію і діаметр ядер, зменшувалася кількість та вакуолізація колоїду, спостерігалася велика кількість парафолікулярних клітин, що свідчить про підвищення функціональної активності щитовидної залози [15]. У дослідженнях [16] у пінеалектомованих щурів спостерігали пригнічення секреції T_3 і T_4 при введенні екзогенного мелатоніну в темний період доби. Тривале введення мелатоніну (двічі на добу протягом місяця) гальмувало добову секрецію T_3 і T_4 . Автори роблять висновки, що мелатонін порушує циркадіанний ритм секреції тиреоїдних гормонів. У експериментах [17] при симпатичній денервації епіфіза виявлено зменшення маси гіпофіза, епіфіза та щитовидної залози. Автори [18] стверджують, що ефект мелатоніну реалізується через специфічні рецептори не менш 2 типів, які розташовані на мембрані тироцитів. Щитовидна залоза може розглядатися як організм для епіфізарних метоксіндолів. Вважають, що епіфізарна регуляція тиреоїдної функції здійснюється на рівні гіпоталамуса, оскільки шишкоподібне тіло гальмує виділення ТРГ у ворітну систему [19].

Висновки

1. При патологічних змінах функції щитовидної залози відбувається порушення ритму її діяльності.

2. Враховуючи десинхроноз функції щитовидної залози у хворих на тиреотоксикоз, який виявляється зсувом акрофаз вмісту T_3 та T_4 в сироватці крові в бік денних та вечірніх годин, брати кров для дослідження

вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові доцільно у другій половині дня.

3. Оскільки акрофази вмісту T_3 та T_4 в сироватці крові хворих на гіпотиреоз припадали на ранкові, а батифази - на денні години, визначати рівень T_3 та T_4 у хворих на гіпотиреоз доцільно вдень.

Література

1. Хронобиология и хрономедицина /Под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 1989. 400 с.
2. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. 256 с.
3. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Посный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. М.: Медицина, 1985. 208 с.
4. Спесивцева В.Г. Диагностика и лечение диффузного токсического зоба // Терап. арх. 1986, 58, №10, 139-144.
5. Князев Ю.А. Современные проблемы хроноэндокринологии // Хронобиология и хрономедицина. Тюмень, 1982, 104-105.
6. Зидермане А.А. Некоторые вопросы хронобиологии и хрономедицины (обзор литературы). Рига: Зинатне, 1988. 214 с.
7. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.
8. Catala M.D., Qualg W.B., Vibat G.R. et al. Effect of hypothyroidism and rehabilitation on day and night melatonin levels in pineal hypothalamus and serum of male rats // Neuroendocrinology. 1987, №6, 376-388.
9. Rojdmarm S., Bergh A., Rossner S. et al. Nocturnal melatonin secretion in thyroid disease in obesity // Clin Endocrinol. 1991, 35, №1, 61-65.
10. Бондаренко Л.А. Влияние избытка или недостатка тиреоидных гормонов в организме на концентрацию мелатонина в крови у половозрелых крыс-самцов // Бюл. эксперим. биол. мед. 1991, 111, №6, 590-591.
11. Ром-Бугославская Е.С., Щербакowa В.С. Сезонные особенности влияния мелатонина на функцию щитовидной железы // Бюл. эксперим. биол. мед. 1986, 101, №3, 268-269.
12. Misuer I., Martin F., Veira I.A., Viura R. Effects of single afternoon melatonin injection on T_u corticosterone, and hypothalamic serotonin metabolism in rat // Neuroendocrinol. Lett. 1990, 10, №2, p. 37.
13. Vriend I. Effects of melatonin and thyroxine replacement on thyrotropin, luteinizing hormone and prolactin in male hypothyroid hamsters // Endocrinology. 1985, 117, №36, 402-407.
14. Kmazewski B., Sobieraj H., Zwirska-Korrala K. et al. Influence of melatonin on thyroid secretion in pinealectomized rats // Endocrinol. Exp. 1990, 24, №3, 317-324.
15. Пишак В.П., Дьякова Т.Е. Морфофункциональные особенности щитовидной железы при дегидратации и водной нагрузке эпифизэктомированных крыс // Пробл. эндокринол. М., 1986. 10 с. Рукопись деп. в ВИНИТИ 13.05.86 №3449-В.
16. Ostrowska Z., Zwirska-Korrala K. Alternation in thyroid hormones corticosterone and testosterone levels in pinealectomized rats after single dose of melatonin and prolonged administration // Constituent Cong. Int. Soc. Pathophysiol., Moscow, May 28-June 1, 1991: Abstract-kuopio, 1991, p.201.

17. Peschke E., Peschke D., Peil I. Zum einfluss der epiphysis auf dem Schilddrusen-Regelkreis-Chronobiologische Untersuchungen an ausgenahlten parametern // Wiss. Beitr. M.- Luther-Univ. Hallewittenberg. 1987, №30, A.341-346.
18. Ром-Бугославская Е.С., Щербакова В.С. Регуляторные эффекты эпифизарных метоксииндолов в отношении щитовидной железы в условиях нормы и патологии // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. 4 Всесоюз. съезда патофизиол. (Кишинев, 3-6 окт. 1989). М., 1989, с. 203.
19. Vriend I., Wasserman R.A. Effects of afternoon injections of melatonin in hypothyroid male Syrian hamsters // Neuroendocrinology. 1986, 42, №6, 4-8.

Хроноритмы функции щитовидной железы у больных диффузным токсическим зобом и гипотиреозом

Н.В. Кривич

Буковинская государственная медицинская академия, 274000 Черновцы, Украина

Исследованы циркадианные ритмы функции щитовидной железы у 78 больных диффузным токсическим зобом и у 25 - гипотиреозом путем определения содержания T_3 , T_4 , ТТГ в 3 порциях крови, взятых через 8 ч в течение суток. Полученные данные обработаны с помощью косиноранализа. Изучали такие параметры ритма: мезор, амплитуду, акрофазу и батифазу. У больных тиреотоксикозом происходит сдвиг акрофаз T_3 и T_4 в сторону дневных и вечерних, батифаз - утренних часов, увеличение их мезоров, мезора и амплитуды ТТГ пропорционально тяжести заболевания, возрастание амплитуды T_4 и T_3 . У больных гипотиреозом выявлено уменьшение мезоров T_3 и T_4 , амплитуды T_3 и увеличение мезора ТТГ. Акрофаза T_3 и T_4 приходится на утренние, батифаза - на дневные часы, происходит умеренное смещение акрофазы ТТГ в сторону вечерних часов.

Chronorhythms of thyroid function in patients with diffuse toxic goiter and hypothyroidism

N.V. Krivich

Bukovyna State Medical Academy, 274000 Chernivtsi, Ukraine

Circadian rhythms of thyroid function were studied in 78 patients with diffuse toxic goiter and in 25 patients with hypothyroidism by assessing T_3 , T_4 , TSH levels in three blood aliquots sampled every 8 hours during the day. The data obtained were processed by cosinor-analysis. Such parameters of the rhythm as mesor, amplitude, acrophase and bathyphase were studied as well. In thyrotoxic patients a shift of T_3 and T_4 acrophase towards day and evening hours was found, that of bathyphase - towards morning hours, their mesors were increased, TSH mesor and amplitude were increased proportionale to the severity of the disease, T_4 and T_3 amplitudes were also elevated. In hypothyroid patients T_3 and T_4 mesors were decreased as well as T_3 amplitude while TSH mesor increased. T_3 and T_4 acrophase was registered in the morning hours, bathyphase - in day hours, moderate shift of TSH acrophase towards evening hours was found.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ЗА УМОВ НАДЛИШКУ ТА ДЕФЦИТУ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ

О.В. Сомова, О.С. Ром-Бугославська, Т.М. Овсяннікова, В.О. Філенко

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 310002 Харків; Харківський державний університет, 310077 Харків

Досліджували стан процесів вільнорадикального окислення ліпідів у лабораторних тварин (кролі, щури) з експериментальним гіпер- і гіпотиреозом. Показано, що за умов надлишку та дефіциту тиреоїдних гормонів у організмі спостерігається спільна тенденція до підвищення вмісту продуктів ліпідної пероксидації у сироватці крові та гомогенатах тканини печінки як у щурів, так і кролів, яка реалізується за рахунок різних механізмів. Зокрема, спостерігаються зміни щодо швидкості утворення первинних продуктів та їх перебудови на вторинні: у гомогенатах печінки гіпертиреодизованих щурів виявлено зниження активності каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази, рівня відновленого глутатіону на тлі надлишкового накопичення первинних продуктів ліпідної пероксидації, а у гомогенатах печінки гіпотиреодизованих тварин - підвищення активності деяких антиоксидантних ферментів (глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази) за високовірогідного зменшення кількості дієнових кон'югатів і зростання вмісту речовин, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реагуючі речовини). Це може вказувати на ослаблення системи антиоксидантного захисту у разі гіпертиреозу та її активізацію при гіпотиреозі. У кролів і щурів визначаються спільні тенденції в перебізі процесів вільнорадикального окислення ліпідів.

Ключові слова: тиреоїдні гормони, гіпертиреоз, гіпотиреоз, вільнорадикальне окислення ліпідів, дієнові кон'югати, ТБК-реагуючі речовини, система антиоксидантного захисту.

Той факт, що існує певний зв'язок між рівнем тиреоїдних гормонів і вільнорадикальним окисленням (ВРО) ліпідів, не викликає сумніву [1-8]. Однак залишається суперечливим питання щодо того, як саме тиреоїдний статус впливає на перебіг процесів ВРО. Є свідчення як про протилежну дію гіпер- і гіпотиреозу (прискорення ліпідної пероксидації у разі перенасичення організму тиреоїдними гормонами [1-5] та її уповільнення за їх дефіциту [1]), так і про подібні зміни стосовно накопичення продуктів ВРО ліпідів, а саме про збільшення їх рівня в тканинах і рідинах організму [6, 7]. Проте не можна не враховувати й дані про гальмування процесів ліпідної пероксидації за умов надлишку тироксину в дослідях *in vitro* [8]. До того ж є різниця між даними клінічних та експериментальних досліджень, а також результатами, отриманими у разі моделювання гіпер- і гіпотиреозу із використанням різних видів тварин. Тому до нашого завдання входило вивчення особливостей перебігу процесів ліпідної пероксидації у лабораторних щурів та кролів за умов різного насичення організму тиреоїдними гормонами.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на 42 статевозрілих самцях щурів лінії Вістар і 28 самцях кролів породи Шиншила. Експериментальний гіпертиреоз спричинювали 10-12-добовим уведенням тваринам внутрішньочеревинно тироксину у дозі 1 мг на 1 кг маси тіла (L-thyroxine фірми Reanal) - до зниження маси тіла на 20%. Експериментальний гіпотиреоз, підтверджений лабораторними дослідженнями, спостерігали на 21-шу добу після тотальної тиреоїдектомії. Тварин декапітували під ефірним наркозом. У сироватці визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК) [9] і ТБК-реагуючих речовин [10]. У гомогенатах тканини печін-

ки - вміст ДК, ТБК-реагуючих речовин [11], відновленого глутатіону (ВГ) [12], а також активність антиоксидантних ферментів: каталази [13], глутатіонпероксидази (ГПО) і глутатіонтрансферази (ГТ) [14], глутатіонредуктази (ГР) [15], з урахуванням концентрації білка у пробі [16]. Статистична обробка одержаних даних проводилася із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати і їх обговорення

Результати досліджень засвідчили, що за умов зміненого тиреоїдного статусу в той чи той бік спостерігалися зрушення у системі ВРО ліпідів. У щурів, у разі як експериментального гіпер-, так і гіпотиреозу, рівень первинних продуктів ліпідної пероксидації (ДК) у сироватці крові вірогідно не змінювався (табл.1), в той же час вміст вторинних, ТБК-реагуючих речовин, був помітно підвищеним, особливо при гіпертиреозі - на 48%. У тиреоїдектомованих тварин цей показник збільшувався на 27%. Тобто виявлені відхилення щодо показників ліпідної пероксидації мають однаковий напрямок у разі як надлишку, так і дефіциту тиреоїдних гормонів у організмі.

Таблиця 1. Вміст продуктів ліпідної пероксидації в сироватці крові і гомогенатах тканини печінки лабораторних тварин із різним тиреоїдним статусом ($M \pm m$; $n = 8-12$)

Умови експерименту	Вид тварин	Сироватка крові		Гомогенати печінки	
		ДК, ум.од./л	ТБК-реог. речовини, мкмоль/л	ДК, ум.од. на 1 г білка	ТБК-реог. речовини, мкмоль на 1 г білка
Контроль	Щури	1,75±0,24	4,75±0,42	0,270±0,052	4,68±0,35
Гіпертиреоз	"-	2,04±0,14	7,00±0,70*	0,620±0,010**	5,04±0,48
Гіпотиреоз	"-	1,74±0,18	6,00±0,39	0,060±0,010*	7,67±0,71*
Контроль	Кролі	0,98±0,16	5,20±0,37	0,180±0,031	6,18±0,41
Гіпертиреоз	"-	0,86±0,06	7,07±0,32	0,240±0,012*	8,08±0,34*
Гіпотиреоз	"-	0,78±0,09	5,96±0,34	0,030±0,002*	9,23±0,66**

Примітка: Тут і в табл.2 * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,001$ стосовно контролю.

У кролів рівень ДК у сироватці крові (залежно від групи піддослідних тварин) варіював у вузьких межах: у середньому від 0,78 до 0,86 мкмоль/л при $0,98 \pm 0,16$ мкмоль/л у контролі. Вміст же ТБК-реагуючих продуктів, як і у щурів, зростав, при цьому більшою мірою у разі гіпертиреозу (на 40%, $p < 0,05$), ніж у разі гіпотиреозу (на 15%, $0,05 < p < 0,10$). Таким чином, порівняно з щурами, у кролів із зміненим рівнем тиреоїдних гормонів, власне, спостерігалися аналогічні тенденції в перебігу процесів ВРО у сироватці крові: майже незмінений рівень первинних продуктів ліпопероксидації, як при гіпер-, так і при гіпотиреозі, та помітніше збільшення вмісту вторинних продуктів, більш значне при гіпертиреозі.

На відміну від подібних змін, що виявлялися під час визначення концентрації ліпопероксидних продуктів у сироватці крові лабораторних тварин із різним тиреоїдним статусом, у гомогенатах тканини печінки гіпертиреодизованих щурів рівень ДК значно зростав - на 130% ($p < 0,001$), а у тиреоїдектомованих - навпроти, зменшувався (на 78%) порівняно з інтактним контролем. При цьому вміст ТБК-реагуючих речовин у перших майже не відрізнявся від

контрольного показника, а у других був вірогідно збільшений на 64%. Таким чином, хоча за умов надлишку та дефіциту тиреоїдних гормонів і спостерігається спільна тенденція до підвищення рівня певних продуктів ВРО ліпідів (первинних - у гіпертиреодизованих і вторинних - у гіпотиреоїдизованих тварин), спостерігаються виразні відміни у швидкості утворення первинних продуктів та їх перебудові у вторинні. Безперечно, як буде продемонстровано далі, це пов'язано з роботою системи антиоксидантного захисту (АОЗ).

У кролів також відбувалися зміни щодо накопичення ліпопероксидів у гомогенатах печінки, однак гіпертиреоз супроводжувався у них менш демонстративним, ніж у щурів, зростанням концентрації ДК (лише на 33%; $0,05 < p < 0,10$) поряд із вірогідним збільшенням рівня ТБК-реагуючих речовин (див. табл.1). У гомогенатах гіпотиреоїдизованих кролів, навпаки, виявлено було не тільки саме такі, як у щурів, тенденції, але й навіть близькі за значенням показники, що розглядаються. Так, у кролів після тиреоїдектомії вміст ДК був на 85% знижений і дорівнював $0,030 \pm 0,002$ ум. од. на 1 г білка. Для порівняння у щурів з гіпотиреозом він складав $0,060 \pm 0,010$ ум. од. на 1 г білка. Вміст ТБК-реагуючих речовин був підвищений на 49% і мав значення $9,23 \pm 0,60$ мкмоль на 1 г білка. Той самий показник у щурів дорівнював $7,67 \pm 0,71$ мкмоль на 1 г білка.

Таким чином, отримані в експерименті на різних видах тварин дані, незважаючи на деякі кількісні відміни, свідчать про те, що за умов як гіпер-, так і гіпотиреозу спостерігаються зміни, які спрямовані в бік надлишкового накопичення продуктів ліпідної пероксидації. Тобто складається парадоксальна ситуація - і надлишок, і дефіцит тиреоїдних гормонів призводять до інтенсифікації процесів ВРО ліпідів. Для поглибленого вивчення ситуації, що склалася, доцільним було визначити деякі параметри системи АОЗ.

Відомо, що важливе місце у нейтралізації радикалів займає ВГ, який спроможний обривати ланцюги вільнорадикальних процесів. Він використовується як косубстрат для ферментативного відновлення гідропероксидів і пероксидів, а також для детоксикації деяких продуктів ліпідної пероксидації у реакціях, що каталізуються ГПО і ГТ [17]. Пул ВГ у організмі підтримується, головним чином, печінкою [18]. Тому поряд із вимірюванням рівня ВГ у гомогенатах її тканини визначали і активність глутатіонзалежних ферментів: ГПО, ГТ та ГР. Також вивчали активність каталази - ферменту, який діє на початковому етапі АОЗ і відновлює пероксид водню.

Як видно з даних табл.2, при гіпертиреозі у гомогенатах печінки щурів спостерігалось помітне зменшення активності каталази (на 42%), ГПО (на 65% з органічним і на 52% з неорганічним субстратами - гідропероксидом кумолу і пероксидом водню відповідно), ГТ (на 26%), а також рівня ВГ (на 29%). У той же час активність ГР, яка каталізує відновлення дисульфідної (окисленої) форми ВГ, не змінювалась. Отримані дані свідчать про значне ослаблення системи АОЗ печінки за умов надлишку тиреоїдних гормонів у організмі, що може стати причиною зростання швидкості ліпідної пероксидації. Це підтверджується дослідженнями інших авторів [3,5,6], а за одержаними нами результатами, розглянутим вище співвідношенням між вмістом ДК і ТБК-реагуючими речовинами у вказаному органі. Той факт, що у щурів у разі введення тироксину не спостерігалось значного збільшення вмісту ТБК-реагуючих продуктів, хоча системи АОЗ і була ослабленою, може вказувати або на зростання утилізації вторинних продуктів на тлі загального підвищення інтенсивності метаболізму, яке притаманне гіпертиреозу, або на прискорене перетворення їх у кінцеві продукти - основи Шифа, котрі є продуктом «зшивання»

ТБК-реагуючих речовин, зокрема, малонового діальдегіду, з молекулами білків.

На тлі гіпотиреозу спостерігалася інша картина. У піддослідних щурів була помічена помірна активізація каталази - на 12% ($0,05 < p < 0,10$), вірогідне зростання ГПО-зної активності (на 35% з гідропероксидом кумолу і на 47% з пероксидом водню) за значного (у 4 рази) зниження активності ТГ, яка так само, як і ГПО, бере участь у нейтралізації гідропероксидів, конкуруючи з нею за один косубстрат (ВГ) і роблячи свій внесок у загальну ГПО-зну активність [19]. На підвищене витрачання ВГ, хоча абсолютне значення його рівня не відрізнялось від контрольного показника, може вказувати помітне (на 62%) збільшення активності ГР.

Таблиця 2. Рівень відновленого глутатіону та активність антиоксидантних ферментів у гомогенатах тканини печінки щурів із гіпер- і гіпотиреозом ($M \pm m$; $n=8-12$)

Умови експерименту	ВГ, мг%	Каталаза, мкат/хв на 1 г білка	ГР, мкмоль/хв НАДФН на 1 г білка	ГПО, мкмоль НАДФН/хв на 1 г білка		ТГ, мкмоль субстрату/хв на 1 г білка
				з гідропероксидом кумолу	з пероксидом водню	
Контроль	168,4±	42,52±	8,76±	7,88± 0,76	8,22± 0,68	32,58±1,16
	11,2	2,64	0,81			
Гіпертиреоз	119,3±	24,76±	10,37±	2,78±	3,93±	24,08±2,92*
	13,1*	4,24*	1,55	0,58**	0,36**	
Гіпотиреоз	178,9±	51,08±	14,18±	10,86±0,80*	12,12±1,42*	7,54±1,00**
	7,9	4,00	2,6*			

Таким чином, на відміну від ослаблення системи АОЗ і прискорення процесів ВРО ліпідів за умов надміру тиреоїдних гормонів у організмі, певні зрушення у роботі антиоксидантної системи при дефіциті тиреоїдних гормонів можуть свідчити про її активізацію. Ця активізація спрямована на те, щоб хоча б частково знизити надлишкове накопичення вторинних продуктів, яке, ймовірно, виникає внаслідок характерних для гіпотиреозу загального сповільнення метаболічних процесів та порушень ліпідного обміну (зростання кількості субстрату - ліпідів, зокрема фосфоліпідів).

Література

1. Марзоев А.И. Мембранотропное действие тиреоидных гормонов: Автореф. дис. д-ра биол. наук. Ташкент, 1984. 46 с.
2. Гарач І.Г. Корекція порушень перекисного окислення ліпідів та імунного статусу у хворих на дифузний токсичний зоб в залежності від стадії тиреотоксичного серця: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1996. 24 с.
3. Videla L.A., Fernandez V. Effect of thyroid hormone administration on the depletion of circulating glutathione in the isolated perfused rat liver and its relationship to basolateral γ -glutamyltransferase activity // J. Biochem. Toxicol. 1995, 10, №2, 69-77.

4. Fernandez V., Videla L.A. Effect of hyperthyroidism on the biliary release of thiobarbituric acid reactants in the rat // *Toxicol. Lett.* 1996, **84**, №3, 149-153.
5. Mano T., Sinohara R., Sawai Y. et al. Effects of thyroid hormone on coenzyme Q and other free radical scavengers in rat heart muscle // *J. Endocrinol.* 1995, **145**, №1, 131-136.
6. Павловский М.П., Тимочко М.Ф., Лукавецкий А.В. и др. Процессы перекисного окисления липидов в крови и ткани печени при гипо- и гиперфункции щитовидной железы в эксперименте // Проблемы патологии щитовидной железы в эксперименте и клинике / Под ред. Т.В. Митиной. Львов, 1986, 114-115.
7. Сомова О.В., Ром-Бугославська О.С. Стан системи перекисного окислення ліпідів при експериментальному гіпотиреозі / VI Укр. біохім. з'їзд (Київ, 25-28 травня 1992 р.). К., 1992, Ч. 1, с. 228.
8. Гусаков В.М., Матюшин А.И., Бучнева Е.А. Регуляция гормонами процессов перекисного окисления липидов // Перекисное окисление липидов и антиоксидантная терапия при ишемической болезни сердца: Межвуз. сб. науч. трудов / Под. ред. С.С. Белоусова. Горький, 1988, 74-78.
9. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лаб. дело.* 1983, №3, 33-35.
10. Asakawa O., Matsushite S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // *Lipids.* 1980, **15**, 137-140.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии* / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977, 44-45.
12. Путилина Ф.Е. Определение содержания восстановленного глутатиона в тканях // *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Учеб. пособие* / Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982, 183-187.
13. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* 1988, №1, 16-19.
14. Ланкин В.З., Тихадзе А.Н., Ковалевская А.Л. и др. Возрастные изменения глутатион-S-трансферазной и глутатионпероксидазной активности цитозоля печени крыс // *Докл. АН СССР.* 1981, **261**, №6, 1467-1470.
15. Герасимов А.М., Королева Л.А., Брусов О.С. и др. Ферментативные механизмы торможения перекисного окисления липидов в различных отделах головного мозга // *Вопр. мед. химии.* 1976, **22**, №1, 89-94.
16. Miller G.L. Protein determination for large number of samples // *Anal. Chem.* 1959, **31**, №5, 964-966.
17. Gromadzinska J., Sklodowska M., Wasowicz W. Glutathione peroxidase activity, lipid peroxides and selenium concentration in various rat organs // *Biomed. Biochim. Acta.* 1988, **47**, №1, 19-24.
18. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона // *Успехи биол. хим.* 1990, **31**, 157-179.
19. Kaplowitz N. Physiological significance of glutathione-S-transferases // *Am. J. Physiol.* 1980, **239**, №6, 439-444.

Особенности протекания процессов свободнорадикального окисления липидов у животных в условиях избытка и дефицита тиреоидных гормонов

Е.В. Сомова, Е.С. Ром-Бугославская, Т.Н. Овсянникова, В.А. Филенко

Украинский НИИ фармакоterapiи эндокринных заболеваний, 310002 Харьков; Харьковский государственный университет, 310077 Харьков, Украина

Исследовали состояние процессов свободнорадикального окисления липидов у лабораторных животных (кролики, крысы) с экспериментальным гипер- и гипотиреозом. Показано, что в условиях избытка и дефицита тиреоидных гормонов в организме наблюдается общая тенденция к повышению содержания продуктов липидной пероксидации в сыворотке крови и гомогенатах ткани печени как крыс, так и кроликов, реализуемая за счет различных механизмов. В частности, отмечаются выраженные различия в скорости образования первичных продуктов и их перестройки во вторичные: в гомогенатах печени гипертиреодизированных крыс обнаружено снижение активности каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, уровня восстановленного глутатиона на фоне избыточного накопления диеновых конъюгатов, а в гомогенатах печени гипотиреодизированных животных - повышение активности некоторых антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при высокодостоверном уменьшении количества диеновых структур и увеличении содержания ТБК-реагирующих веществ, что может указывать на ослабление системы антиоксидантной защиты в случае гипертиреоза и ее активизацию при гипотиреозе. У кроликов и крыс выявлены общие, без четких видовых различий, тенденции в протекании процессов свободнорадикального окисления липидов.

PECULIARITIES OF LIPIDS FREE-RADICAL OXIDATION IN LABORATORY ANIMALS UNDER CONDITIONS OF THYROID HORMONES EXCESS OR DEFICIENCY

E.V.Somova, E.S.Rom-Bugoslavskaja, T.N.Ovsyannikova, V.A.Filenko

Ukrainian Scientific Research Institute for Pharmacotherapy of Endocrine Diseases, 310002 Kharkiv; Kharkiv State University, 310077 Kharkiv, Ukraine

The processes of lipids free-radical oxidation were studied in laboratory animals (rabbits, rats) with experimental hyper- and hypothyroidism. It was shown that a general tendency towards the rise of lipid peroxidation products contents in blood serum and in the hepatic tissue homogenates was realized due to different mechanisms. This tendency was observed in both rats' and rabbits' organisms under conditions of thyroid hormones excess and deficiency. In particular, there are some essential distinctions in the rate of initial products formation and their transformation into secondary ones: a decrease of catalase, glutathione peroxidase, glutathione transferase activity, reduced glutathione level and an increase of diene conjugates contents were found in the hepatic tissue homogenates in hyperthyroid rats. On the other hand, a rise in some antioxidant enzymes activity (glutathione peroxidase, glutathione reductase) and an essential decrease of diene structures and an increase of TBA-activity products contents were seen in the liver of hypothyroid animals. These facts may point out deactivation of antioxidant system in hyperthyroidism and its activation in case of hypothyroidism. Common tendencies in the course of lipids free-radical oxidation processes were observed in rabbits and rats without species differences.

Огляди

ІОНІЗУЮЧЕ ВИПРОМІНЮВАННЯ І СТАТЕВИЙ РОЗВИТОК ЧОЛОВІЧОГО ОРГАНІЗМУ

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

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

В огляді узагальнено дані експериментальних та клінічних досліджень про вплив іонізуючого випромінювання на статевий розвиток чоловічого організму від внутрішньоутробного періоду до періоду статевої зрілості. Представлено результати спостережень за опроміненими внаслідок атомного бомбардування в Японії, променевої терапії злоякісних новоутворень та аварії на Чорнобильській АЕС. Акцентується увага на актуальності, великих складнощях і недостатньому вивченні цієї проблеми.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, діти, статеве дозрівання, фізичний розвиток, наслідки аварії на ЧАЕС.

Аварія на Чорнобильській АЕС з опроміненням значної частини населення і радіонуклідним забрудненням великих територій України створила передумови для розвитку несприятливих наслідків дії радіації на здоров'я багатьох наступних поколінь. Зважаючи на появу в останні роки негативного балансу приросту населення в Україні, викликає занепокоєння вплив іонізуючого випромінювання на репродуктивну систему, зокрема сім'яники, що відзначаються високою радіочутливістю.

Уже на початку ХХ сторіччя експериментальними дослідженнями встановлено, що опромінення всього тіла призводить до деструктивних змін у сім'яниках і розвитку неплідності. Подальші спостереження засвідчили близькі за тяжкістю ураження сім'яного епітелію у разі як загального опромінення всього тіла, так і локального опромінення сім'яників, що дало підставу висловити думку про істотну роль нейроендокринної регуляції у радіаційному ураженні сім'яників. Доведено, що фракціоноване опромінення спричинює тяжчі ушкодження, ніж одноразове в тій самій дозі, а гормональна функція сім'яників більш резистентна до опромінення, ніж сперматогенез [1-3].

Численні експериментальні дослідження з використанням різних видів тварин, опромінених різними видами і дозами іонізуючого випромінювання [4], та клінічні спостереження за дорослими чоловіками, опроміненими внаслідок нещасних випадків, променевої терапії чи завдяки професії, підтвердили несприятливий вплив іонізуючого випромінювання, у тому числі і в малих дозах, на статеву функцію.

Як у тварин, так і в людини радіаційні ефекти у сім'яниках якісно подібні, але відрізняються кількісно залежно від видової радіочутливості і ступеня відновлення після опромінення. Іонізуюче випромінювання призводить до руйнування зародкового епітелію сім'яників, при цьому із сім'яних каналців поступово зникають спочатку менш зрілі, а потім більш зрілі статеві клітини. За опроміненням звичайно настає період фертильності, що забезпечується резервом зрілих сперматозоїдів, які були на час опромінення, а потім розвивається стерильність. Тривалість цього періоду залежить від дози опромінення. Тимчасову стерильність у більшості видів ссавців спричиняє доза, близька до LD_{50} для кожного з них. Стерильність є наслідком нестачі сперматогенних елементів і сперматозоонів, тоді як клітини Сертолі і Лейдига змінюються мало. Статеві потенція і потяг не знижуються. Якщо застосовувалися не надто великі дози опромінення, то за періодом тимчасової стерильності настає період фертильності внаслідок регенерації тканини сім'яників. Із відновленого сперматогенного епітелію розвиваються статеві клітини. У частини з них спостерігаються порушення хромосомного апарату, які зумовлюють

загибель зиготи або смерть ембріона. Відновлення сперматогенезу у опромінених чоловіків можливе, але не настільки повне, як у тварин. Встановлені мінімальні дози, що спричиняють помітні uszkodження сперматогенного епітелію та генетичні ураження статевих клітин, які можуть призвести до дефектів у розвитку нащадків. Навіть доза 0,1 Гр зумовлює зниження кількості сперматозоїдів протягом року. Опромінення у дозі до 1 мГр/добу не впливає на плодовитість чоловіків [1-3].

Після опромінення статевозрілих самців виявлено різні порушення антенатального розвитку їх потомства першого покоління. Ступінь і характер цих порушень залежать від стадії сперматогенезу, на якій опромінено статеві клітини, і від величини дози радіаційного впливу [5-6]. Зумовлене опроміненням руйнування сім'яників з подальшим їх відновленням залежить і від інших чинників, одним з яких є вік на час опромінення. Віддалені наслідки дії іонізуючого випромінювання на сім'яники у періоди життя, що передують репродуктивному віку, цікавили дослідників давно.

Обстеження 25 послідовних поколінь від 3 пар сибсів мишей лінії C57Bl/6, де у кожному поколінні самець-батько отримував тритієву воду (10 мКі/мл) протягом 35 дб або одну ін'єкцію ^3H -тимідину (1 мкКі/г), засвідчило, що в обох сублініях спостерігалися прогресуюче зменшення потомства у наступних поколіннях, пригнічення активного сперматогенезу, зменшення маси тіла, мозку, тимуса, легенів, селезінки і особливо сім'яників у статевонезрілих тварин, збільшення імплантаційної летальності. До 19-23-го покоління спостерігалось вимирання сублінії тварин, що отримували ^3H -тимідин, внаслідок тератогенезу. У 10-му і 20-му поколіннях сублінії тварин, що отримували тритієву воду, помічено збільшення частоти розвитку лімфо-ретикулярних пухлин [7].

На 14-ту, 15-ту і 18-ту добу після парування опромінювали вагітних самок мишей лінії СВА/Р разовими дозами рентгенівських променів у межах 0,25-1,5 Гр. У народжених самців на 3-тю і 31-шу добу життя у сім'янику визначали кількість гоноцитів, сперматогоній типу А, клітин Сертолі, Лейдіга та ін. На 3-тю добу життя кількість статевих клітин була знижена у народжених від мишей, опромінених на 14-ту і 15-ту добу вагітності. На 31-шу добу життя більші порушення у репопуляції сперматогенного епітелію, масі сім'яників і діаметрі каналців спостерігалися у особин, які на момент опромінення мали більший вік (у опромінених на 18-ту добу пренатального періоду в одному поперечному зрізі було значно менше сперматид, ніж у опромінених на 15-ту добу). Відсоток поперечних зрізів каналців із сперматидами зменшувався зі збільшенням дози опромінення на 15-ту і 18-ту добу після спарування, але не після опромінення на 14-ту добу. Це означає, що радіочутливість гоноцитів збільшується із ростом плода. Пренатальне опромінення не призводило до значних змін кількості клітин Сертолі або клітин інтерстиціального типу [8].

Вагітних самок мишей і народжених мишенят до досягнення ними зрілості опромінювали гамма-променями ^{60}Co з потужністю дози 0,57 Гр впродовж 22 год на добу. У віці 70-80 дб мишей схрещували. Після схрещування опромінених самців з контрольними самками приплід був менший, ніж у контрольних тварин, маса ячок була нижчою за норму до 200 дб після народження, а сперматогенна активність становила лише 50-60% від рівня контролю [9].

Грунтовні дослідження впливу іонізуючого випромінювання на сім'яники, виконані після опромінення ембріонів і дорослих мишей, дозволили зробити висновок про значно вищу радіочутливість сім'яників мишей у період ембріогенезу порівняно з їх чутливістю у дорослих тварин. Найбільш радіочутливими виявилися сім'яники мишей, опромінених на 15-17-ту добу ембріогенезу. Очевидно, це обумовлено тим, що якраз у ці строки у мишей відбувається інтенсивне диференціювання сім'яників [10].

У серії дослідів на мишах доведено, що сім'яники новонароджених мишенят, опромінених рентгенівськими променями у першу добу життя дозами 0,2-8 Гр, більше радіочутливі, ніж дорослих тварин. Особливо різко різниця щодо радіочутливості виражена при дозах понад 2 Гр, що проявляється здебільшого повільною

репарацією. Разом із тим навіть після дози 8 Гр у більшості тварин через 3 міс після опромінення в частині сім'яних каналців є всі типи статевих клітин, зокрема і зрілі сперматозоїди [11].

Дослідження впливу малих доз постійного зовнішнього і внутрішнього опромінення низької інтенсивності (30-кілометрова зона ЧА-ЕС) на статеві клітини мишей виявили високий рівень доімплантаційних втрат у потомства, первинні статеві клітини яких зазнавали радіаційного впливу на стадіях розмноження і росту. При цьому для самок критичною була пренатальна стадія розвитку, а для самців - перші дні постнатального розвитку, тобто початок процесу закладання стовбурних сперматогоніїв у сперматогенному епітелії сім'яників [12].

Наслідки рентгенівського опромінення самців щурів дозою 1,5 Гр на 10-, 14- і 18-ту добу пренатального життя оцінювали у дорослому віці за здатністю до зачаття, масою сім'яників і сім'яних пухирців. Виявилось, що найбільше уражені сім'яники були у тварин, опромінених на 18-ту добу внутрішньоутробного періоду [13].

Вплив іонізуючої радіації у період пренатального розвитку на репродуктивну функцію дорослих щурів досліджували у нащадків самок, які протягом 5 днів останньої третини вагітності отримували зовнішнє гамма-опромінення дозами 0, 3, 21 і 60 сГр на добу. Нашадків опромінених самок у віці 4 міс об'єднували у групи з 3-4 самок і одного самця. Ефективність спаровування і величина приплоду у групах тварин, опромінених дозою 3 і 21 сГр на добу, не відрізнялися від контрольної. У групі опромінених дозою 60 сГр на добу понад половина (54%) самців парувалися з інтактними самками, однак фертильні спаровування зареєстровані менше ніж у третини (27%) цих самців (у нормі 90% спаровувань фертильні) [14].

Вивчення 40 серій зразків зародків і плодів білого щура, взятих після опромінювання дозою 2,5 Гр на 12-16-ту добу ембріогенезу, виявило найзначніші деструктивні зміни у сім'янику при дії іонізуючого випромінювання на 15-16-ту добу внутрішньоутробного розвитку. Деструктивні зміни у сім'яних каналцях цих плодів наростали до 21-ї доби. Спостерігалися пригнічення росту сім'яника і розвиток склерозу сім'яних каналців [15].

У щурів, опромінених на 20-ту добу вагітності дозою 2,6 Гр, на 21-ту добу після народження вивчали стан сім'яників і надниркових залоз. Встановлено, що сперматогенний епітелій звивистих сім'яних каналців був атрофований, а виявлялися лише клітини Сертолі. У опромінених тварин була знижена продукція прегненолону, прогестерону, андростендіону, а також багатьох ферментів обміну стероїдів [16].

Вивчення репродуктивної функції щурів віком 90 днів, які у віці 8 днів були опромінені гамма-променями дозою 0,006 Гр, виявило, що 29% опромінених самців були стерильні і мали дегенеративні або некротичні зміни у сім'яниках [17].

Самців золотистих хом'яків опромінювали рентгенівськими променями дозою 2,2 Гр на 13-ту і 15-ту добу внутрішньоутробного періоду і на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 6-ту, 7-му, 8-му, 11-ту, 15-ту, 18-ту і 22-ту добу після народження. У віці 50 днів маса сім'яників і сперматогенна активність були знижені у тварин всіх груп. Найвираженіші ефекти спостерігалися у опромінених на 1-шу, 3-тю і 5-ту добу після народження: маса сім'яників становила 14% від контролю і менш ніж 1% сім'яних каналців були повністю активні. Гістологічно максимальна радіочутливість у самців хом'яків була пов'язана з великими гоноцитами, які мали малу або зовсім не мали мітотичної активності [18].

З метою вивчення вікових особливостей реагування тканини сім'яників на рентгенівське опромінення і з'ясування відновної здатності зародкової тканини сім'яників три групи мишей на різних стадіях постнатального розвитку піддавали одному разовому загальному опроміненню дозою 4 Гр [19].

Першу групу тварин опромінювали у межах 12 год після народження, коли сперматогенез був відсутній, другу групу - у віці 15 днів, коли сперматогенез тільки починався, і третю групу опромінювали у віці 4-6 міс, коли процес сперматогенезу був у повному розвитку. Після радіаційного впливу тварин досліджували протягом 6 міс. Результати цієї роботи засвідчили, що глибина ушкодження сім'яників під впливом рентгенівського опромінення залежить від віку, точніше, від ступеня

розвитку статевих залоз. Так, із трьох груп опромінених мишей найбільшою мірою ушкодились опроміненням сім'яники новонароджених мишей. Опромінення затримало появу перших зародкових клітин у сім'яниках цих тварин. Опромінення не зупиняло і не сповільнювало процесу дозрівання зародкових клітин, що були у сім'янику на час опромінення. Основною причиною атрофії сім'яних каналців опромінених тварин було припинення утворення сперматогоній.

Через деякий час після опромінення відбувався процес відновлення пошкодженої тканини сім'яника. Через 6 міс після опромінення гістологічна будова сім'яників тварин, опромінених у віці 15 діб і 4-6 міс, наближалася до норми, а у опромінених новонародженими - ще близько 50% сім'яних каналців залишалися невідновленими. Відповідно до цього і розміри сім'яників у них були значно меншими, ніж у контрольних тварин. Плодовитість тварин 2-ї і 3-ї груп через 6 міс після опромінення була близькою до норми, а із опромінених новонародженими - тільки 42,8% тварин були здатні давати потомство, але середня кількість плодів у приплоді у них була меншою, ніж у контрольних тварин.

Мишей лінії СВА/Р у віці 14-19 діб (препубертатний і пубертатний періоди) опромінювали рентгенівськими променями дозами 1,5-6,0 Гр і визначали радіочутливість сперматогенних стовбурних клітин за індексом репопуляції через 1-3 тиж після опромінення. Значення D_{50} для стовбурних клітин тварин у віці 14 і 29 діб були однакові і дорівнювали 1,8 Гр. Відзначено відносну радіорезистентність інтерстиціальних стовбурних клітин і стовбурних клітин Сертолі. Рівень тестостерону в крові не змінювався. Автори [20] дійшли висновку про відсутність помітної різниці щодо радіочутливості сім'яників мишей препубертатного і пубертатного віку.

Щурів у віці 2-3 тиж (препубертатний період), 4-5 тиж (пубертатний період) і 11-12 тиж (дорослі) піддавали локальному рентгенівському опроміненню у ділянці сім'яників дозами 1-20 Гр. З 2-го до 36-го тижня після опромінення досліджували вміст у крові лютропіну (ЛГ), фолітропіну (ФСГ) і тестостерону (Т), а також стан тканини сім'яників. Межовою для клітин Лейдіга виявилася доза 5 Гр. Після опромінення у дорослих щурів на 8-му тижні спостерігали максимальне збільшення рівня ЛГ у крові, 70%-ве зниження кількості Т з повною нормалізацією показників до 24-го тижня. У обох груп статевонезрілих щурів рівень ЛГ у крові не нормалізувався, що може вказувати на стійке ураження клітин Лейдіга. Сперматогенез значно ушкоджувало опромінення дозами понад 3 Гр, однак у дорослих тварин він відновлювався повільніше і менш повно, ніж у статевонезрілих [21].

Вивчення дозової і часової залежності реакції сперматогенного епітелію щурів пубертатного віку на локальне опромінення сім'яників дозами 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 і 20 Гр засвідчило, що маса сім'яників значно зменшилася після опромінення дозами 10 Гр і вище. Ефективна доза за критерієм виникнення дисфункції клітин Сертолі, оцінена за концентрацією андрогензв'язуючого білка, була визначена як 5 Гр. Значне зниження концентрації цього білка, що спостерігалось через 8 тиж після опромінення, не вирівнювалось протягом 36 тиж. Рівень ФСГ у плазмі був значно підвищеним (130-175% від контролю) через 2 тиж після опромінення, але з відновленням сперматогенного епітелію також повертався до норми. Автори вважають, що ці результати свідчать про більшу чутливість до опромінення сім'яників тварин пубертатного віку, ніж дорослих [22].

Самцям щурів лінії Вістар у віці 30 діб внутрішньо черевинно вводили ^{131}I у дозах 9, 25, 37 і 92,5 кБк. Введення радіоїоду у дозі 9 і 25 кБк не впливало на репродуктивну систему статевозрілих самців. Дози радіоїоду 37 і 92,5 кБк призводили до деяких функціональних змін у репродуктивній системі дорослих щурів, що виражалось у збільшенні рівня Т і зниженні вмісту біологічно активного ЛГ у крові, порушенні обміну Т у гіпоталамусі з інтенсифікацією синтезу естрогенів [23]. Плодовитість піддослідних самців не змінювалась, не відрізнявся і індивідуальний розвиток плодів, зачатих від самців піддослідної і контрольної груп.

Таким чином, результати представлених експериментальних досліджень схиляють до висновку про вищу, ніж у дорослих тварин, радіочутливість сім'яників у кінцевий період пренатального розвитку самців (остання третина

вагітності) і у перші дні після народження. Щодо радіочутливості репродуктивної системи самців у період статевого дозрівання, то складається враження, що у період пубертації самці менш чутливі до опромінення, ніж у період новонародженості, але більшою мірою уражаються іонізуючим випромінюванням, ніж у дорослих тварин.

Клінічні спостереження за станом репродуктивної системи у людей, опромінених у різні періоди розвитку до досягнення статевої зрілості, ґрунтуються на результатах обстеження жертв атомного бомбардування у Японії, хворих зі злякисними новоутвореннями, що у дитячому віці отримували променеву терапію, вагітних жінок, яким проводили діагностичні рентгенологічні і радіологічні дослідження та потерпілих унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

У вагітних, опромінених під час атомного бомбардування Хіросіми і Нагасакі, у яких не було клінічних симптомів променевої хвороби, викидень реєструвалося у 8,8%, а у хворих на променеву хворобу - до 43,3%. Зменшення розмірів голови відмічалось у дітей, опромінених на 3-17-му тижні внутрішньоутробного періоду розвитку. Найбільший ризик виникнення затримки розумового розвитку відзначався у дітей, опромінених внутрішньоутробно на 8-15-му тижні після зачаття дозами 0,5-1 Гр. У цей проміжок часу збільшення частоти розумових порушень мало безпорогову лінійну залежність від дози опромінення. Вірогідність розвитку розумової відсталості складала 40% на 1 Гр [24]. У разі опромінення плода до 8 тиж і після 26 тиж після зачаття затримка розумового розвитку не виникала. Більш тонкі функціональні ефекти проявлялися у зниженні розумових здібностей і успішності в школі, підвищенні захворюваності. У опромінених пренатально не помічено збільшення частоти стерильності, а також не підтверджено припущення про більшу частоту злякисних захворювань [25,26].

Обстеження новонароджених, матерям яких під час вагітності проводили рентгенологічні дослідження (у 72,6% - флюорографію), засвідчило залежність фізичного розвитку дітей від строку вагітності на момент опромінення. У опромінених на 12-24-му тижні внутрішньоутробного розвитку маса тіла і зріст були меншими, ніж у опромінених на 1-11-му тижні, але у обстежених обох названих груп ці показники були нижчі, ніж у народжених від жінок, опромінених до зачаття. Однак виявлені відхилення у фізичному розвитку новонароджених не виходили за межі фізіологічної норми [27].

Аналіз 210 випадків внутрішньоутробного опромінення плода внаслідок рентгенодіагностичних досліджень і 11 випадків внаслідок використання радіонуклідних методів у матерів, а також професійного опромінення вагітних дозами <100 мЗв засвідчив, що у цій групі на 100 народжених дітей виявлено 3 випадки порушення темпів фізичного розвитку, 5 випадків відставання у психічному розвитку, 7 випадків хронічного порушення здоров'я і 18 випадків відхилень з боку ЦНС. У 3 матерів після опромінення сталися викидні [28]. На підставі наведених даних автори дійшли висновку, що при дозах опромінення < 100 мЗв на плід необхідності у перериванні вагітності немає, а при дозах >100 мЗв на плід переривання вагітності обов'язкове.

Вивчення стану здоров'я 55 дітей, що народилися від раніше опромінених батьків (променева терапія з приводу злякисних захворювань), які отримали дозу на статевої залози у чоловіків 0,01-6,4 Гр, у жінок 0,01-8,0 Гр, не виявило змін у розподілі дітей залежно від статі. У 5,5% дітей були тяжкі природжені аномалії, у 24% - менш тяжкі порушення, що потребували лікування. Найчастіше (у 7 дітей) спостерігалися грижі. Під час рентгенографії кистей у дітей помічено сповільнений розвиток скелета, який не компенсувався за час спостереження - протягом 5-10 років [29].

Вплив малих доз радіації на нащадків оцінювали у дружин ліквідаторів аварії на ЧАЕС та у жінок, евакуйованих із Чорнобильської зони. Виявилось, що серед новонароджених домінує жіноча стать. Звичайно близько 51% новонароджених є хлопчиками, а у названих групах кількість їх становила відповідно 48 і 45%. Порівняльне патоморфологічне дослідження перинатально загинувших дітей, що зазнавали дії малих доз іонізуючого випромінювання, встановило прискорення розвитку епіфіза,

слабку функціональну активність аденогіпофіза і більш виражену закладку проміжної частки гіпофіза. У статевих залозах звертали увагу деяке зниження об'єму закладки зародкового епітелію, великий об'єм і багатоклітинність стромы [30]. На прискорення внутрішньоутробного розвитку епіфіза і зниження об'єму закладки гермінативного епітелію у сім'яниках у мертвонароджених і померлих у ранній неонатальний період дітей, опромінених малими дозами радіації, вказують і інші автори [31].

Оцінюючи фізичний розвиток 180 новонароджених, чії матері були евакуйовані із зони відчуження ЧАЕС, виявили дещо менший обвід грудної клітки і вірогідно менший обвід голови у опромінених пренатально дітей. У той же час довжина тіла у цих дітей була більшою, ніж у контролі [32]. У дітей, опромінених пренатально і на першому році життя внаслідок аварії на ЧАЕС, виявлено зниження рівня інтелектуального розвитку [33].

Діти, опромінені внутрішньоутробно (доза на щитовидну залозу плода коливалась від 0,18 до 1,20 Гр), уже на першому році життя хворіли частіше. У них частіше реєструвалися захворювання органів дихання, травлення, ЛОР-органів, карієс зубів. Більш високою була частота анемії, патологій щитовидної залози, порушень вегетативної регуляції та імунологічних процесів. Спостерігалися відхилення у психічному розвитку (недостатність емоційно-вольової сфери і зниження інтелектуального розвитку) [34].

Поліпшення виживання внаслідок ефективного лікування раку у дітей стимулювало вивчення віддалених наслідків променевої терапії (ПТ) і цитотоксичної хіміотерапії (ХТ) на їх ріст і ендокринну систему. З'явилася низка публікацій, що висвітлюють вплив цих методів лікування злоякісних захворювань на перебіг статевого дозрівання і репродуктивну систему. З огляду на те, що ПТ може прямо уражати гіпоталамус, гіпофіз, щитовидну залозу і статеві залози, ХТ - статеві залози, поєднання цих методів може перешкоджати нормальному росту кісток, все це створює передумови для розвитку ускладнень після лікування, які потребують втручання ендокринолога.

Розлади функцій гіпоталамо-гіпофізарної системи спостерігаються після опромінення черепа, обличчя і шиї під час лікування пухлин цих ділянок, а також у разі загального опромінення всього тіла перед трансплантацією кісткового мозку з метою лікування різних гематологічних та імунологічних захворювань. У цьому разі найпоширенішими ендокринними відхиленнями у дітей є недостатність гормону росту і порушення статевого розвитку [35-38]. Що більша доза опромінення, то раніше проявляється дефіцит гормону росту. Що молодша дитина, то більша схильність до розвитку цього виду патології. Звичайно це порушення спостерігається після фракціонованого опромінення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки дозами 18 Гр і більше та після одноразового загального опромінення всього тіла дозою 9-10 Гр. Після опромінення дозою понад 35 Гр недостатність гормону росту розвивається майже у всіх дітей протягом перших 5 років після лікування. Нестача гонадотропінів (ЛГ, ФСГ) рідко спостерігається за умови опромінення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки дозами до 40 Гр, але прогресивно наростає при дозах понад 50 Гр [39]. У той же час менші дози (18-24 Гр), що використовуються для лікування гострої лімфобластної лейкемії, можуть спричинити передчасне або раннє статеве дозрівання, переважно у дівчат [40]. Випадки цього порушення засвідчені і у опромінених з приводу пухлин мозку [41].

Щоб пересвідчитись, чи існує така статеві дихотомія у разі вищих доз (25-47 Гр), визначали початок пубертації у 46 дітей (30 з них хлопчики), раніше опромінених у зв'язку з пухлинами мозку, що не зачіпають гіпоталамо-гіпофізарну вісь [42]. Дітей обстежували через 3 міс, оцінюючи їх зріст і пубертатний статус. У всіх дітей був дефіцит гормону росту, 20 із них отримували гормон росту до початку статевого дозрівання.

Виявлений суттєвий лінійний зв'язок між віком під час опромінення і віком, у якому почалася пубертація. У хворих обох статей початок статевого

дозрівання припадав на ранній вік (у середньому 8,5 року у дівчаток і 9,2 року у хлопчиків плюс 0,3 року на кожен рік віку на момент опромінення). З огляду на недостатність гормону росту, яка звичайно пов'язана з затримкою статевого дозрівання, таке явище треба вважати аномальним. Отже, раннє статеве дозрівання після опромінення черепа дозами, що використовуються для лікування пухлин мозку, характерне не лише для дівчаток. Механізми цього процесу нез'ясовані.

У 15 хлопчиків з цієї групи з 2-ою стадією розвитку статевих органів був проведений тест з гонадоліберином. Базальні рівні ФСГ і ЛГ у крові були в нормі у всіх дітей, але вміст ЛГ після проби був вищим ніж рівень ФСГ [42].

Дослідження функції статевих залоз у 33 чоловіків віком 17-29 років через 2-18 років після лікування злоякісних захворювань у дитячому чи юнацькому віці ХТ і ПТ виявило підвищені рівні ЛГ і ФСГ у крові як до, так і після стимуляції гонадотропінрилізінг гормоном і зменшений об'єм яєчок. Лише у 2 із 14 опромінених чоловіків була нормальна сперміограма. У всіх 9 чоловіків із нижчим за норму об'ємом яєчок (менше 13 мл) і підвищеним базальним рівнем ФСГ (понад 10 мОД/л) виявлялася азооспермія, в той час як у чоловіків із незначними змінами об'єму яєчок і базального рівня ФСГ спостерігали нормальну щільність сперматозоїдів [43].

Оліго- або азооспермію виявлено у 8 із 10 чоловіків віком 17-36 років, опромінених у дитячому віці з приводу пухлини Вільмса (доза розсіяного опромінення на яєчка становила від 2,7 до 9,8 Гр), 7 із них мали підвищені базальні рівні ФСГ [35].

У разі фракціонованого опромінення сім'яників дітей препубертатного віку дозою 24 Гр з приводу гострої лімфобластної лейкемії майже у всіх із них після опромінення спостерігалось порушення функції клітин Лейдіга, що проявлялось зниженням відповіді тестостерону на хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) чи її відсутністю, або підвищенням базального рівня ЛГ у крові. Тяжке ураження клітин Лейдіга виявлялось часто протягом першого року після опромінення і зберігалось упродовж 5 років спостереження. В той же час у разі застосування "проміжних" доз опромінення сім'яників (12-15 Гр) при гострій лімфобластній лейкемії спостерігаються нормальний розвиток у пубертатний період і нормальна відповідь тестостерону на ХГЛ [35]. За іншими даними, обмеження дози опромінення сім'яників до 12-15 Гр не перешкоджає спонтанному статевому дозріванню, нормальній продукції Т і нормальному розвитку тіла [44]. Однак можливі випадки, коли у опромінених дітей спонтанно починалася пубертація і після її завершення рівень Т у крові був нормальний, але у разі стимуляції ХГЛ вміст Т у крові не зростав. Це свідчить про те, що у таких хворих базальний рівень Т є, власне, максимально можливим [36].

Підсумовуючи розгляд небагатьох публікацій про стан функцій сім'яників після загального іонізуючого опромінення у дитячому віці дозами до 10 Гр, автори [35] дійшли висновку про неминуче тяжке ураження зародкового епітелію внаслідок опромінення і про неможливість нормалізації цих функцій. У той же час наведені ними результати узгоджуються із зробленими раніше висновками про більшу уразливість яєчок у препубертатний період, ніж у постпубертатний.

Численні дослідження проведено з метою оцінити стан здоров'я дітей, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Вони однозначно свідчать про погіршення показників здоров'я дітей і підлітків у віддалений після аварії період, зростання їх захворюваності у 1,5-2 рази, збільшення кількості хворих з хронічними процесами травного каналу і жовчовидільної системи, ураженням кровотворної та ендокринної систем, з імунологічними порушеннями та нервових розладами.

Обстеження дітей віком до 14 років, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях Київської, Житомирської і Чернігівської областей, виявило деякі особливості їх фізичного розвитку. Так, у потерпілих від аварії запіз-

нювалося максимальне річне збільшення росту. У хлопчиків контрольної групи максимальне річне збільшення росту становило 8,8 см і наставало між 13-м і 14-м роками, а в основній групі пубертатний стрибок росту (11,7 см) відбувався між 14-м і 15-м роками. Оцінка індивідуальних параметрів виявила затримку росту у 20,9% дітей, причому у хлопчиків дещо частіше, ніж у дівчаток. Найчастіше відставання у рості у хлопчиків спостерігалось у пубертатний період, становлячи 44,4% у віці 15 років. Вивчення закономірностей фізичного розвитку дітей виявило низький відсоток (44,5%) гармонійного розвитку. Найнижчі показники гармонійного розвитку спостерігалися у пубертатний період у хлопчиків - 29,6% [45].

Оцінка фізичного і статевого розвитку 912 дітей і підлітків Республіки Беларусь встановила, що у хлопчиків віком 6-12 років, які постійно живуть на контрольованих територіях (рівень радіоактивного забруднення ґрунту - понад 15 Кі/км²), вміст Т і естрадіолу (Е₂) вірогідно вищий, ніж у дітей умовно контрольної групи (рівень радіоактивного забруднення ґрунту менше 1 Кі/км²). Очевидно, що підвищення вмісту статевих гормонів у дітей із контрольованих територій зумовлює ранішу появу вторинних статевих ознак і менший середній вік початку статевого дозрівання (у хлопчиків - 13,19±0,22 року порівняно з 13,78±0,15 року у контролі). На контрольованих територіях у хлопчиків віком 13 років і старших визначаються вищий рівень Е₂ (0,53±0,06 нмоль/л проти 0,13±0,02 нмоль/л у контролі) і нижча швидкість утворення Т. На думку авторів, такий дисбаланс статевих гормонів під час пубертації може сприяти збільшенню відсотка хлопчиків-підлітків з негармонійним розвитком [46].

Цікаві факти отримані під час спостереження за хлопчиками віком 10-17 років через 6-8 років після аварії на ЧАЕС [47]. Було евакуйовано із м.Прип'яті 97 хлопчиків (І група), а 40 - переселено у Харківську область після проживання на радіаційно забрудненій території Житомирської області (Овруцький район) упродовж 5-6 років (ІІ група). Виявилось, що серед евакуйованих вірогідно частіше, ніж у популяції, зустрічалися високорослі (11,3%), а серед відселених - низькорослі (15%). Особливості статевого розвитку потерпілих залежали від віку на час аварії і тривалості перебування на територіях з підвищеним рівнем радіації. У 36% хлопчиків, евакуйованих із Прип'яті у віці 3-7 років, у віддаленій після аварії період спостерігалось прискорене статеве дозрівання на початкових етапах. У хлопчиків, евакуйованих у старшому віці, клінічних проявів порушення статевого розвитку не було. У підлітків, відселених із Житомирської області, вірогідно частіше (20%), ніж у популяції (3,2%), діагностувалась затримка статевого дозрівання.

Кореляційний аналіз у хлопчиків молодшого віку І групи встановив негативну кореляційну залежність між загальною поглинутою дозою щитовидної залози і об'ємом сім'яників ($r=0,56$, $P<0,01$). У дітей віком 13-14 років цей кореляційний зв'язок був слабшим, а у підлітків старшого віку такої залежності не помічено. Ці дані опосередковано підтверджують найнегативніший вплив іонізуючого випромінювання на розвиток статевої системи у наймолодших дітей.

Визначення рівнів статевих гормонів (Т, Е₂) і гонадотропінів (ФСГ, ЛГ) у периферичній крові цих дітей засвідчило, що у хлопчиків, яким на момент аварії було 3-7 років і серед яких виявлено найбільшу частоту прискореного статевого дозрівання, у віці 7-11 років виявлено вірогідне підвищення рівня Т, а у підлітків старших вікових груп - зниження його. Вміст Е₂ був підвищений у хлопчиків усіх вікових груп, а рівень гонадотропінів коливався у межах вікової норми. Одночасно у хлопчиків обох груп у всіх вікових категоріях визначався підвищений середній рівень пролактину і кортизолу у крові, що свідчить про значне напруження системи адаптації [47]. У той же час у підгрупі хлопчиків з випередженням темпів статевого розвитку найчастіше спостерігалися нормальні показники вмісту кортизолу у крові (у 66,6% випадків). У підлітків ІІ групи із затримкою статевого дозрівання вміст кортизолу у крові був високим. Ґрунтуючись на наведених результатах, автор цих досліджень [47] стверджує, що важливими чинниками, які визначають характер статевого дозрівання

хлопчиків, що потерпіли від аварії на ЧАЕС, є кортизол і пролактин: за прискореного статевого розвитку їх рівень у крові вірогідно нижчий, ніж у разі фізіологічного перебігу пубертату, а у разі затримки, навпаки, значно підвищений. У хлопчиків, які тривалий час проживали на забруднених радіонуклідами територіях, спостерігається тенденція до підвищення рівня гормону епіфіза мелатоніну, що блокує статеве дозрівання.

З метою відпрацювання профілактичних заходів та ранньої доклінічної діагностики порушень соматостатевого розвитку дітей і підлітків, що постраждали від аварії на ЧАЕС, під час масових скринінгових обстежень запропоновано використовувати математичну модель ризику ендокринної неплідності [48]. Модель містить три блоки найінформативніших показників, що характеризують фізичний і статевий розвиток: анамнестичні дані, клінічні показники, параметри ультразвукового дослідження. Ця розробка дозволяє виявляти дітей з підвищеним ризиком щодо ендокринної неплідності і проводити своєчасну корекцію порушених показників.

Оцінюючи результати наведених досліджень, можна дійти висновку про залежність порушень у фізичному і статевому розвитку дітей від віку на час аварії і характеру радіаційного впливу. У хлопчиків, що на момент аварії мали 0-7 років, спостерігається прискорення темпів статевого дозрівання на початковому етапі. У хлопців, що на час аварії мали понад 7 років і роками жили у районах з підвищеним рівнем радіації, спостерігається часте відставання у темпах росту і появи вторинних статевих ознак.

Виявлені відхилення у стані здоров'я, фізичному і статевому розвитку цих дітей, безперечно, спричинені як дією малих доз радіації, так і іншими несприятливими чинниками наслідків аварії, що зумовлюють хронічний психоемоційний і психосоціальний стрес. А, як відомо, стресорні підвищення секреції кортиколиберину, АКТГ, пролактину і глюкокортикоїдів супроводжуються зниженням виділення гонадотропних і статевих гормонів та різноманітними порушеннями у статевій системі [49]. Гормони гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі впливають на всі важливі регуляторні процеси у репродуктивній системі. Надлишок глюкокортикоїдів у пренатальний період призводить до багатьох порушень статевого розвитку і репродуктивної функції. Надлишок їх у препубертатний період супроводжується пригніченням процесу статевого дозрівання [50-51]. Отже, цілком імовірно, що підвищення вмісту кортизолу у крові дітей, що потерпіли від аварії на ЧАЕС, робить свій негативний внесок у затримку статевого розвитку.

Крім того, звертає увагу той факт, що більші відхилення від нормальних строків пубертації спостерігаються не у евакуйованих з Прип'яті, а у мешканців забруднених радіонуклідами територій, які тривалий час отримують малі дози зовнішнього і внутрішнього опромінення. Тепер у забруднених районах найнебезпечнішим радіонуклідом є цезій-137. Він належить до високотоксичних і генетично небезпечних радіонуклідів [52]. Радіонукліди цезію, незалежно від шляху і тривалості надходження в організм, у відносно великих кількостях накопичуються у статевих залозах. У експериментах на мишах-самцях доведено, що поглинута доза у сім'яниках від інкорпорованого ¹³⁷Cs у 2-3 рази більша, ніж у середньому в організмі. Накопичуючись переважно в інтерстиціальній тканині яєчок, радіонуклід стає тривалим внутрішнім джерелом β- і α-опромінення [53]. Не виключено, що саме накопичення радіоцезію у яєчках хлопчиків із контрольованих територій обмежує зростання продукції Т у період пубертації.

Таким чином, з'ясування впливу наслідків Чорнобильської аварії на соматостатевий розвиток хлопчиків і їх подальшу репродуктивну функцію є дуже складною і водночас надзвичайно актуальною проблемою. Незважаючи на чисельні експериментальні і клінічні дослідження ефектів іонізуючого випромінювання на репродуктивну систему чоловічого організму, у дітей досі не

відомі ні порогова доза опромінення, що призводить до ураження зародкового епітелію сім'яників, ні доза, яка спричинює необоротні зміни. Проблема порушення репродуктивної функції чоловіків у разі опромінення у дитячому віці потребує пильної уваги і подальших наукових досліджень.

Література

1. Кондратенко В.Г. Действие ионизирующей радиации на семенники млекопитающих // Успехи соврем. биол. 1977, 83, вып. 2, 305-319.
2. Кудрицкий Ю.К. (ред.). Влияние малых доз ионизирующего излучения на функцию воспроизводства (научный обзор). М.: Всесоюз. НИИ медицинской и медико-технической информации. 1982, 72 с.
3. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991, 346-369.
4. Померанцева М.Д., Рамайя Л.К. Относительная биологическая эффективность различных видов ионизирующих излучений // В кн.: Действие ионизирующих излучений на растительные и животные организмы. М.: Наука, 1965, 162-176.
5. Лепехин Н.П., Палыга Г.Ф. Последствия для внутриутробного развития потомства облучения половых клеток самцов на разных стадиях сперматогенеза // Радиационная биология. Радиоэкология. 1994, 34, № 4-5, 645-650.
6. Овчаренко Е.П., Кононенко В.В., Галян С.П. и др. Состояние потомства крыс, подвергшихся воздействию малых доз внешнего гамма-облучения // Цитология и генетика. 1996, 30, № 6, 43-47.
7. Mewissen D.J., Ugarte A.S., Rust J.H. Stochastic effects of multigeneration exposure of male mouse germinal cell line to low-level tritium // Int. J. Radiat. Biol. 1987, 51, № 4, 743-744.
8. Vergouwen R.P.E.A., Huiskamp R., Bas R.J. et al. Radiosensitivity of testicular cells in the fetal mouse // Radiat. Res. 1995, 141, № 1, 66-73.
9. Muramatsu S., Tsuchiya T., Hanada H. Effects of continuous gamma radiation on the reproductivity of mice // Late Biol. Eff. Ionizing Radiat.: Proc. Symp. (Vienna, 1978). Vol. 2. Vienna, 1978, 191-198.
10. Нуждин Н.И., Кузнецов Н.Н. Поражение гонад у самцов мышей, развившихся из облученных эмбрионов // В кн.: Действие ионизирующих излучений на растительные и животные организмы. М.: Наука, 1965, 147-161.
11. Померанцева М.Д., Рамайя Л.К. Радиочувствительность семенников новорожденных мышей // В кн.: Действие ионизирующих излучений на растительные и животные организмы. М.: Наука, 1965, 192-199.
12. Столина М.Р. Влияние хронического действия низких доз сочетанного внешнего и внутреннего ионизирующего излучения на репродуктивную функцию самцов и самок мышей линии СС57W // Биополимеры и клетки. 1993, 9, № 3, 49-52.
13. Ershoff V.H. Effects of prenatal X-irradiation on testicular function and morphology in the rat // Amer. J. Physiol. 1959, 196, №4, 896-898.
14. Кадач Е.Б. Влияние ионизирующей радиации в период внутриутробного развития на репродуктивную функцию взрослых крыс // Биохим. и биофиз. механизмы физиол. функций: Матер. конф. мол. физиологов и биохимиков России [Санкт-Петербург, 1995]. СПб, 1995, с. 86.
15. Дорохович Г.П. Влияние рентгеновского облучения на структурно-функциональную единицу семенника у зародышей белой крысы // Структур.-функц. единицы и их

- компоненты в органах висцер. системы в норме и патол. : Тез. докл. науч.-практ. конф. (Харьков, 1-3 окт. 1991). Харьков, 1991, с. 75.
16. Inano H., Suzuki K., Ishii-Ohba H. et al. Steroid hormone production in testis, ovary, and adrenal gland of immature rats irradiated in utero with ^{60}Co // Radiat. Res. 1989, **177**, №2, 293-303.
 17. Freud A., Canfi A., Sod-Moriah U.A., Chayoth R. Neonatal low-dose gamma irradiation-induced impaired fertility in mature rats // Isr. J. Med. Sci. 1990, **26**, №11, 611-615.
 18. Hupp E.W., Chao N.H., Curvey E.C. Radioresponse of developing gonads of golden hamsters // Radiat. Res. 1973, **55**, №3, p.560.
 19. Домарева О.П. Действие общего рентгеновского облучения на семенники мышей разного возраста // Журн. общ. биол. 1956, **17**, №1, 56-67.
 20. Vergouwen R.P.F.A., Huiskamp R., Bas R.J. et al. Radiosensitivity of testicular cells in prepubertal mouse // Radiat. Res. 1994, **139**, №3, 316-326.
 21. Delic J.I., Hendry J.H., Morris I.D., Shalet S.M. Influence of age and pubertal status at the time of treatment on radiation-induced testicular damage in the rat // J. Endocrinol. 1985, **104**, March, Suppl., p. 159. РЖ 70, 1985, № 9.
 22. Delic J.I., Hendry J.H., Morris I.D., Shalet S.M. Semeniferous epithelial function in the pubertal rat following local testicular irradiation // Radiother. Oncol. 1986, **5**, № 1, 39-45. РЖ 70, 1986, №5.
 23. Тарасенко Л.В., Варга С.В., Демченко В.Н. и др. Влияние инкорпорации ^{131}I на состояние репродуктивной системы самцов крыс дозозависимого эффекта // Пробл. эндокринологии. 1994, **40**, №3, 45-47.
 24. Otake Masanori, Schull William J. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: a reassessment // Brit. J. Radiol. 1984, **57**, № 677, 409-414.
 25. Miller R.W. Effects of prenatal exposure to ionizing radiation // Some Issues Important Dev. Basic Radiat. Prot. Recomm.: Proc. 12 Annu. Meet. (Washington, 4-5 Apr. 1984). Bethesda, 1984, 62-71. Discuss., 71-74.
 26. Pochin E.E. Radiation and mental retardation // Radiol. Prot. Bull. 1988, № 95, 10-12.
 27. Ильина К.П. К вопросу о влиянии лучевых воздействий при рентгенологических исследованиях у беременных женщин // В кн.: Радиационная гигиена. Оценка лучевых воздействий при рентгенодиагностических исследованиях. Л., 1972, 72-73.
 28. Neumeister K., Wasser S. Untersuchungen an Kindern nach pranataler Strahlenbelastung (Untersuchungsprogramm 1967) // Z. klin. Med. 1988, **43**, № 23, 2047-2049.
 29. Herrmann Th., Rupprecht E., Voigtmann L., Kuchheuser W. Kinder praconzeptionell bestrahlter Elterneine Longitudinalstudie (Ergebnisse 1986) // Strahlenther. Oncol. 1988, **164**, № 11, 629-637.
 30. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Марковский В.Д., Васюта В.С. Внутриутробное развитие в условиях воздействия малых доз ионизирующей радиации // Актуальные проблемы гигиены детей и подростков: Матер. науч.-практ. конф. (Харьков, 24-25 мая 1995). Харьков, 1995, с. 150.
 31. Задорожная Т.Д., Яковлев А.А., Яковцова А.Ф. и др. Морфологические особенности плаценты и внутренних органов мертворожденных и новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде, при действии малых доз радиации // Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. науч.-практ. конф. (Киев, 20-22 апр. 1993). Ч. 1, К., 1993, с. 412.

32. Акулич Н.С., Герасимович Г.И. Показатели физического развития новорожденных от матерей, получивших малые дозы ионизирующего излучения // *Здоровье детей Беларуси в современных экологических условиях (к последствиям Чернобыльской катастрофы): Сб. матер. VI съезда педиатров Республики Беларусь. Минск, 1993, с. 9.*
33. Базыльчик С.В., Лобач И.В. Интеллектуальное развитие детей, подвергшихся ионизирующему облучению радионуклидами йода в период внутриутробного развития и на первом году жизни в связи с аварией на Чернобыльской АЭС // *Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. междунар. конф. (Киев, 24-28 мая 1995). К., 1995, с. 306.*
34. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Галичанская Т.Я. и др. Дети, облученные внутриутробно (клинические аспекты) // *Радиационно-экологические и медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф. (Киев, 26-28 окт. 1993). К., 1993, с. 140.*
35. Shalet S.M., O'Halloran D.J. Growth and endocrine sequelae following the treatment of childhood cancer // *Endocrinologist. 1994, 4, № 1, 44-55.*
36. Shalet S.M., Didi M., Ogilvy-Stuart A.L. et al. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation // *Clin. Endocrinol. 1995, 42, № 4, 333-339.*
37. Sklar C.A., Constine L.S. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys. 1995, 31, №5, 1113-1121.*
38. Безверха Т.П., Корнюшенко Н.П. Вплив іонізуючого випромінювання на гіпоталамо-гіпофізарну систему (огляд літератури) // *Ендокринологія. 1996, 1, №2, 84-96.*
39. Rappaport R., Brauner R., Czernichow P. et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, 54, № 6, 1164-1168.*
40. Leiper A.D., Stanhope R., Kitching P. et al. Precocious and premature puberty associated with the treatment of acute lymphoblastic leukaemia // *Arch. Dis. Child. 1987, 62, 1107-1112.*
41. Brauner R., Rappaport R. Precocious puberty secondary to cranial irradiation for tumours distant from the hypothalamic pituitary area // *Horm. Res. 1990, 22, 78-82.*
42. Ogilvy-Stuart A.L., Clayton P.E., Shalet S.M. Cranial irradiation and early puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, 78, № 6, 1282-1286.*
43. Muller H.L., Klinkhammerschalke M., Seelbachgobel B. et al. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence // *Eur. J. Pediatrics. 1996, 155, № 9, 763-769.*
44. Doerffel W., Grulich M., Liedtke B. Endokrinologische Aspekte zur Therapie des Hodenbeffalls bei Kindern mit akuten Leukaemien // *Paediatr. Grenzgeb. 1990, 29, № 2, 107-110.*
45. Пономаренко В.М. Состояние здоровья детей до 14 лет, проживающих в зоне длительного поставарийного воздействия малых доз ионизирующего излучения // *Врач. дело. 1995, № 5-6, 12-15.*
46. Парамонова Н.С., Ляликов С.А. Сроки полового созревания у детей из экологически неблагоприятных районов // *Матер. междунар. науч. конф. /Ред. М.В.Борисюк и др. Гродно, 1993, 208-209.*
47. Хижняк О.О. Особливості нейрогормонального статусу хлопців, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, на етапах статевого дозрівання // *Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1996. 19 с.*

48. Боярська О.Я., Копилова О.В., Афанасьєв Д.Є. та ін. Алгоритмічний підхід у визначенні ризику розвитку ендокринної неплідності дітей та підлітків, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Матер. симпоз. (Київ, 16-17 груд. 1997). К., 1997, 42-45.
49. Алтанец С.И. Влияние стресса, перенесенного в различном возрасте, на репродуктивную функцию и потомство // Акушерство и гинекология. 1978, № 11, 66-67.
50. Савченко О.Н., Лисс В.Л. Функциональное состояние коры надпочечников и гонад при задержке полового развития по типу синдрома неправильного пубертата // Вопр. охраны материнства и детства. 1986, № 10, 29-31.
51. Тинников А.Л. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции полового развития // Успехи соврем. биол. 1990, 110, №3, 419-429.
52. Доклад генеральной ассамблеи НКДАР ООН. Вена, 1988. А/АС, 82/R465, 228-230.
53. Лягинская А.М., Осипов В.А., Дементьев С.И. Кинетика обмена и закономерности формирования поглощенных доз в семенниках мыши от инкорпорированного ¹³⁷Cs // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998, 38, вып. 1, 27-30.

Ионизирующее излучение и половое развитие мужского организма (обзор литературы)

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

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

В обзоре обобщены данные экспериментальных и клинических исследований по влиянию ионизирующего излучения на половое развитие мужского организма от внутриутробного периода до периода половой зрелости. Представлены результаты наблюдений за лицами, подвергшимися облучению в результате атомной бомбардировки в Японии, лучевой терапии злокачественных новообразований и аварии на Чернобыльской АЭС. Акцентируется внимание на актуальности, большой сложности и недостаточной изученности этой проблемы.

Ionizing radiation and sexual development of a male organism (a review)

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

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

A review summarizes experimental and clinical data on the effect of ionizing radiation on sexual development in men starting from intrauterine period till puberty. Follow-up results of persons exposed to radiation because of atomic bomb in Japan, radiation therapy of malignant neoplasms and the Chernobyl accident are given. A special emphasis on topicality, complexity and necessity to further study this problem is made.

АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ (СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ТА ДІАГНОСТИКУ)

Ю.І.Караченцев

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 310002 Харків

В огляді із сучасних позицій розглядаються генетичні та імунологічні передумови розвитку аутоімунного тиреоїдиту, наводяться характеристики його анатомо-морфологічних форм, обговорюється діагностична надійність визначення циркулюючих антитиреоїдних антитіл. З огляду на виключний поліморфізм, мінливість і неспецифічність клінічних проявів хвороби звертається увага на складності діагностики цієї недуги.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит (АІТ), етіологія, патогенез, діагностика.

Проблемам аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) присвячена велика кількість досліджень. Передусім це пов'язано із загальними досягненнями як у клінічній ендокринології, так і у клінічній імунології. Виявлено аутоімунну природу цього захворювання, що сприяло впровадженню у клінічну практику нових методів вивчення різних параметрів неспецифічного і специфічного аутоімунітету. На жаль, їх використання доступне тільки обмеженому колу спеціальних лабораторій. Тому об'єктивна діагностика АІТ досі залишається складною [1-3]. Особливо треба наголосити, що проблема АІТ цікавить не тільки ендокринологів, хірургів, а й лікарів інших профілів. Нерідко помилково діагностують різні соматичні захворювання, тоді як їх симптоматика насправді зумовлена АІТ. Саме АІТ переконує в тому, що ендокринологія – наука загальномедична, загальнобіологічна.

АІТ – найчастіше захворювання щитовидної залози, яке, з позицій етіології, є наслідком взаємодії біологічних та соціально-середовищних чинників, а з позицій патогенезу, – специфічного аутоімунного процесу. В Україні захворюваність на АІТ в останні 10 років зростає більше, ніж у 10 разів [4]. А за даними І.Д.Левіт, аутопсійні дослідження доводять, що частота АІТ становить 2-3% [5]. Інакше кажучи, це захворювання є одним із найчастіших у структурі не тільки тиреоїдної, а й взагалі ендокринної патології [6,7].

Але, у зв'язку з неминучістю суб'єктивізму під час формування груп хворих для дослідження, добору засобів і методів діагностики, через відсутність єдиних критеріїв оцінки результатів досліджень, слід визнати, що висновки різних авторів про взаємозв'язок АІТ із статтю, віком, екологічними, геохімічними та іншими ендегенними і середовищними чинниками однаковою мірою і обґрунтовані, і проблематичні. Очевидну розбіжність даних різних досліджень щодо епідеміології АІТ можна пояснити як суб'єктивними, так і об'єктивними причинами. Це природна і ситуаційно зумовлена еволюція клінічних, імунологічних, гістоморфологічних та інших характеристик захворювання, що позначається терміном "патоморфоз".

Уперше АІТ був описаний у 1912 р. Hashimoto, але етіологія цієї хвороби досі не з'ясована. Виникає потреба в розгляді деяких аспектів цієї проблеми.

З огляду на генетику аутоімунних ендокринних захворювань можна висловити припущення про полігенне наслідування з багатьма ініціюючими або дозволяючими чинниками [8]. За такого мультифакторного типу наслідування дати чітку генотипову характеристику захворювання практично неможливо. Тому пов'язати розвиток АІТ з визначеними гаплотипами головної системи гістосумісності неможливо. І все-таки встановлено, що генетична схильність до АІТ пов'язана з HLA-B8, HLA-DR3, DR5 [9]. З їх наявністю у генотипі пов'язують виразне пригнічення функцій Т-супресорів, які володіють регуляторними властивостями: блокують і пригнічують "заборонені" клони реактивних Т-хелперів, забезпечуючи тканинну толерантність, запобігаючи імунним реакціям або виконуючи функції імунного нагляду, гальмуючи антигілотворення.

Крім того, деякі автори проводять причинно-наслідкові паралелі між серологіч-

ними, морфологічними проявами аутоагресії і наявністю антигенів HLA A11, A19, B8, вважаючи ці антигени чинниками ризику щодо розвитку аутоімунного процесу у щитовидній залозі [10].

Б.Л. Расовський і Н.І. Кустова на підставі власних досліджень намагалися простежити зв'язок між антигенами тканинної сумісності I класу і АІТ, але ці спроби виявилися невдалими [11]. На думку П. Бійгазі одним із можливих пояснень цього може бути те, що АІТ є поліморфною хворобою, з клінічної та гістологічної точок зору, що створює труднощі при виявленні кореляції з антигенами гісто-сумісності [12]. Виникнення АІТ може бути пов'язане не з генами I класу головного комплексу тканинної сумісності, а з алелями II класу (D-регіону) системи HLA.

За природженого або набутого дефекту активності Т-супресорів "заборонені" клони лімфоцитів виживають, вони "заселяють" щитовидну залозу і взаємодіють з органоспецифічними антитілами безпосередньо або через хелпери. Внаслідок цього у процес залучаються В-лімфоцити, які продукують антитіла. Тиреоїдний епітелій ушкоджується, тканина щитовидної залози інфільтрується лімфоцитами. Тиреоїдні антитіла взаємодіють з клітинами – кілерами, утворюючи імунні комплекси і зумовлюючи цитотоксичний ефект [13, 14].

Але, як повідомляють Н.Ф. Іваницька та співавтори [15], які вивчали вплив іонізуючої радіації на організм ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) при АІТ може як підвищуватися, так і знижуватися. Останнє спостерігається у хворих, у яких доза опромінення становила понад 25 сГр. Це пояснюється авторами аутосенсибілізацією [15].

Хоч вважається, що при АІТ базисним є розлад гуморального механізму імунітету, тобто продукції антитіл до тиреоїдних антигенів [9,16,17], проте ініціальну патогенетичну роль відіграють порушення у клітино-опосередкованій ланці імунної системи: дефіцит Т-супресорів, який відкриває можливості для клонування "заборонених" В-лімфоцитів. Тому АІТ розглядають не як гіперфункцію імунної системи, а як її дисфункцію у зв'язку з недостатністю регуляторних механізмів, порушенням системи імунного контролю в організмі.

Зовсім протилежної думки дотримують В.Я. Арион, М.І. Балаболкін та співавтори, які довели, що при АІТ, навпаки, знижується вміст хелперів та підвищується рівень супресорів [18]. Це не узгоджується із загальновідомими уявленнями. Мабуть, враховуючи результати досліджень Y. Iwatani, збільшення вмісту супресорів можна розцінювати як компенсаторну реакцію імунної системи у відповідь на їхню функціональну неспроможність [19]. Крім того, ще одним поясненням такої невідповідності можуть бути дані про те, що схильні до аутоімунних захворювань люди можуть володіти природними механізмами захисту проти аутоімунних ушкоджень, такими, наприклад, як підвищення функції або кількості супресорних клітин [20].

Аутоімунна реакція, як вважається, має генетичні основи, але зовнішні чинники можуть справляти значний вплив на генетичну схильність до такої реакції. Встановлено, що мікробіологічні об'єкти (віруси, екстракти бактерій та грибів) часто мають захисний характер стосовно розвитку аутоімунних захворювань. Багато з цих препаратів є імунними ад'ювантами, тобто стимуляторами імунної системи. Захисний ефект цих агентів у гальмуванні розвитку аутоімунного захворювання виявляється у зміні продукції цитокінів – поліпептидів, які утворюються клітинами імунної системи і впливають на них. Аутоімунна реакція в органі-мішені здійснюється через Т-хелпери-1, субпопуляцію клітин, що продукують цитокіни: інтерлейкін-2 та інтерферон- γ . Захист від розвитку аутоімунного захворювання за допомогою мікробіологічних агентів, ад'ювантів та аутоантигенів може бути наслідком активізації субпопуляції Т-хелперів-2, яка продукує цитокіни інтерлейкін-4 та інтерлейкін-10 і таким чином пригнічує імунну відповідь, яка медіюється Т-хелперами-1 [21]. Клінічне застосування цих наслідків, на думку автора, може полягати у тому, що аутоімунна реакція, яка призводить до пошкодження клітин органа-мішені, може пригнічуватися за допомогою втручання, спрямованого на стимуляцію власних імунорегуляторних механізмів організму.

Таким чином, АІТ є класичним варіантом полігенного синдрому з успадкованою схильністю, за якої аутоімунна атака фолікулярних структур щитовидної залози детермінується взаємодією успадковано-генетичних та ендогенно-середовищних провокуючих чинників.

Щодо останніх, то іонізуюче випромінювання є одним із основних. Імунна система тісно пов'язана з ендокринною і патологічні процеси в останній у разі впливу на організм іонізуючого опромінення є наслідком порушень імунного статусу [22, 23]. У більшості хворих спостерігається дисбаланс у співвідношенні субпопуляцій Т-лімфоцитів: зниження рівня теофілінчутливих та підвищення вмісту теофілінрезистентних клітин. Максимально ці зміни з'явилися після отримання дози опромінення понад 25 сГр. При цьому спостерігалось прогресуюче зниження супресорної активності лімфоцитів [15].

Крім того, у патогенезі післярадіаційних порушень імунної системи помітну роль відіграє пригнічення ендокринної функції загрудинної залози, яке спостерігається внаслідок не тільки прямої пошкоджуючої дії опромінення, а й опосередковано, за рахунок розвитку гіперкортицизму, що підтверджено і в експерименті [18]. Але на відміну від даних, які наведено вище, деякі дослідники заперечують зв'язок між радіаційним впливом і хворобами щитовидної залози, стверджуючи, що перевищення рівня радіаційного тла навіть у 8-10 разів безпечно для населення [24, 25].

Унаслідок аутоімунної агресії слід очікувати і морфологічних змін у паренхімі щитовидної залози. Згідно із загальноприйнятою анатомічною класифікацією виділяють атрофічну і гіпертрофічну форми АІТ з розподілом останньої на дифузний та осередковий варіанти [26-28]. Встановити частоту зазначених форм практично неможливо, хоч логічно припустити, що найчастішим є атрофічний варіант, який через торпідний, безсимптомний перебіг АІТ часто залишається не діагностованим. У той же час у зв'язку з більш легкою діагностикою, класичною формою АІТ вважається гіпертрофічна, яка отримала епонімичну назву "тиреодит Хашимото".

Враховуючи викладені вище дані про деякі аспекти етіології і патогенезу АІТ, стає цілком імовірним, що його анатомічні форми є самостійними, еволюційно незалежними варіантами клінічного перебігу. Саме це стверджує Y.Matsuura із співавторами [28]. Він виявив розбіжності у клініко-лабораторних, імунологічних і патоморфологічних характеристиках різних анатомічних варіантів АІТ.

Загальні закономірності і модулюючі аспекти формування анатомо-морфологічних форм АІТ невстановлені. Однак немає сумніву в тому, що вони лежать у сфері зазначених вище особливостей виникнення і розвитку імуно-патологічного процесу. Аналіз літератури дозволяє виділити 4 основних аспекти анатомо-морфологічної характеристики АІТ.

Найбільш важливим (але аж ніяк не остаточно з'ясованим) аспектом є розкриття механізмів розвитку гіпертрофічної і атрофічної форм АІТ, їх співвідношення і взаємодії. Анатомічний варіант АІТ детермінується особливими антитілами до мембранних антигенів тироцитів, точніше до ТТГ-рецепторів [29]. Ці антитіла або блокують, або, навпаки, стимулюють ТТГ-рецептори. Останні, в свою чергу, поділяються на стимулятори біосинтезу тиреоїдних гормонів і стимулятори тканинного росту без підвищення синтезу та секреції гормонів.

За даними K.Tsuboi і співавторів, ТТГ-блокуючі антитіла визначаються у 21-47% хворих на АІТ [30]. Це, здавалося б, менше, ніж слід було очікувати з урахуванням даних про перевагу атрофічної форми АІТ порівняно з гіпертрофічним варіантом [31]. Це протиставлення пояснюється тим, що поряд із "основним", тобто антитілозалежним, механізмом атрофії щитовидної залози, при АІТ діє "деструктивний" механізм, опосередкований специфічними антитілами, які описані порівняно недавно [32]. Існує і така точка зору, що ступінь збільшення зоба при АІТ залежить від балансу стимуляторів і блокувальних факторів росту щитовидної залози [33]. Автори посилаються на роль імуноглобулінів Gs, які стимулюють або блокують збільшення залози. Останні, на думку авторів, можна розглядати як потенційну причину атрофічної форми АІТ.

Другий аспект анатомо-морфологічного типування АІТ – його гістологічна характеристика. Основними патоморфологічними процесами при АІТ є дегенеративні зміни тиреоїдного епітелію з інфільтрацією міжфолікулярних просторів лімфоцитами та плазматичними клітинами [26]. На тлі цих ініціальних процесів розвивається фіброзна метаплазія щитовидної залози, яка за гіпертрофічної форми поєднується з осередками компенсаторної гіперплазії фолікулярних структур, у яких у свою чергу виявляють ознаки дегенеративно-інфільтративного процесу [34].

Третьою особливістю АІТ є наявність оксифільної дегенерації тиреоцитів з появою клітин Ашкеназі-Гюртля. На думку багатьох авторів, наявність таких клітин стає одним з головних морфологічних критеріїв АІТ [35].

Інфільтративний процес характеризується круглоклітинними інфільтратами, які складаються з лімфоцитів та плазматичних клітин. При цьому лімфоїдні інфільтрати мають переважно осередковий характер, плазматичні – дифузний.

Паралельно з дегенеративно-інфільтративними змінами розвивається регенеративно-гіперпластична метаплазія фолікулярних структур у вигляді осередків гіпертрофії, гіперплазії та сосочкової проліферації тиреоцитів з елементами їх плоскоклітинної та оксифільної метаплазії і формуванням “фолікулярних” і “оксифільних” аденом [26].

Четвертою (гістоструктурною) ознакою, яка характеризує завершальний етап аутоімунної метаплазії тиреоїдної тканини, є фіброзно-склеротичні процеси в щитовидній залозі. Їх початкову фазу відрізняє надлишкове утворення між тиреоїдними фолікулами аргірофільних волокон, з яких згодом формується гіалінізована фіброзно-волокниста мережа. Закінчується процес розвитком об’ємних, іноді суцільних полів гіалінізованої сполучної тканини [36].

Співвідношення названих основних гістоморфологічних ознак АІТ надзвичайно варіабельне, а уявлення про закономірності їхнього переважаючого розвитку, так само як і про формування того чи того анатомо-гістологічного варіанту аутоімунного процесу, і досі нечіткі.

Аналіз структурних особливостей залози хворих, які оперовані з приводу АІТ, дозволив М.Е. Бронштейну [36] віділити 3 основні гістологічні його варіанти: I – класичний, власне зоб Хашимото, що має 2 форми (дифузний і дифузно-вузловий); II – хронічний лімфоматозний тиреоїдит як самостійну форму; III – хронічний лімфоматозний струміт. Класичний варіант АІТ становив 87,6%.

Гістологічний поліморфізм аутоімунного тиреоїдиту визначає і фізикальні та сонографічні особливості: нерівномірне збільшення щитовидної залози, її ущільнення та бугристість, неоднакову ехогенність (“мозаїчність”) тиреоїдної тканини, формування “псевдовузлів” [31, 37].

Виразний поліморфізм є характерним і для клінічної картини захворювання. АІТ вважається типовою хронічною хворобою з непомітним початком й повільним, але неухильним прогресуванням [9]. Але деякі автори стверджують, що для АІТ характерним є швидке прогресування – протягом 6 міс [1].

Крім того, післяпологовий АІТ вирізняється не тільки хронологічною визначеністю, але і відносно гострим перебігом [38]. Відомі “гострі” форми АІТ, які виникають на тлі підгострого тиреоїдиту [39] та інфекційного паротиту [40]. Описані й інші варіанти атипичного перебігу АІТ, коли замість повільного розвитку в “напрямку” гіпотиреозу простежується стійка ремісія за типом “мовчазливого тиреоїдиту” [41] або ж інтермітуючого АІТ, коли вже сформований гіпотиреоз спонтанно виліковується і відновлюється еутиреоїдний стан [42].

За даними багатьох авторів, на сьогодні АІТ становить до 46% від усієї тиреоїдної патології. Жінки хворіють в 15-20 разів частіше за чоловіків, переважно у віці 30-50 років. Але АІТ спостерігається також і у дітей, і у літніх людей.

Як було зазначено вище, спадковість визначає тільки деяку можливість захворіти на АІТ, до того ж з вельми приблизною кількісною оцінкою такого ризику. Що стосується сьогоденного імунологічного скринінгу – визначення циркулюючих антитиреоїдних антитіл, то їх наявність не є достатньою

підставою для діагнозу "аутоімунний тиреоїдит", оскільки антитіла до тиреоглобуліну, мікросомального антигену та інших тиреоїдних антигенів визначаються у 3-10% здорових людей [43-45].

Але іншої думки дотримуються А.В.Привалов та С.А.Васильєв, які надають великого діагностичного значення виявленню антитиреоїдних антитіл. Вони виявляли їх майже у 90% хворих на АГТ [10]. Крім того, ці автори переконані, що частота виявлення циркулюючих антитиреоїдних антитіл після операції у хворих на АГТ не має тенденції до зниження. Тобто незважаючи на видалення значного об'єму тиреоїдної тканини, яка є джерелом антигенного матеріалу, операція не ліквідує патогенетичні механізми АГТ.

Крім того, антитіла до мікросомального антигену визначаються менш часто, ніж антитіла до тиреоглобуліну, тобто служать не таким надійним показником наявності аутоімунного процесу в щитовидній залозі [46]. Доведено відсутність зв'язку між рівнем антитіл та віком хворих, тривалістю захворювання.

З іншого боку, встановлено, що концентрація антитіл до тиреоглобуліну (але не мікросомального антигену!) корелює з рівнем ТТГ (тиреотропний гормон) у сироватці крові хворих на АГТ [47]. Відповідно до уявлень R. Volpe і співавторів можна думати, що феномен аутоімунності у даному разі пов'язаний із ступенем стимуляції щитовидної залози [13]. Оскільки підвищений рівень ТТГ служить одним із найчутливіших показників ступеня гіпотиреозу, можна зробити висновок, що концентрація антитіл до тиреоглобуліну при АГТ зростає пропорційно до поглиблення цього стану, відображаючи ступінь стимуляції ТТГ збереженої тиреоїдної тканини. Зовсім протилежної думки дотримуються В.Ю. Урбановічус і співавтори, які стверджують що, по-перше, визначення саме аутоантитіл до мікросомальної фракції є найінформативнішим при АГТ, тоді як дослідження аутоантитіл до тиреоглобуліну не дає додаткової інформації; по-друге, присутність у крові антитиреоїдних антитіл не корелює з функціональним станом щитовидної залози, а залежить від віку хворих та тривалості хвороби [16]. Автори намагаються дати пояснення таким суперечностям: вони вважають, що, мабуть, у разі розвитку аутоімунного тиреоїдиту спочатку виробляються антитіла до тиреоглобуліну, а вже згодом - до мікросом?

Імунологічні особливості організму хворих на АГТ характеризують як стан субкомпенсації і зниження функціональної активності одних та активізації інших популяцій імунокомпетентних клітин, тобто як регуляторний дисбаланс [15].

Різноспрямованість й специфічність клінічних та імунологічних виявлень АГТ є причиною того, що остаточна верифікація діагнозу можлива лише тільки за допомогою лабораторно-інструментальних методів дослідження [2,3]. Вже зараз нараховуються близько 50 лабораторних й інструментальних засобів і методів діагностики АГТ. Це вказує не тільки на винятковий поліморфізм, мінливість та неспецифічність клінічних проявів цієї недуги, а й на недостатню надійність та інформативність діагностичних методів.

Підводячи підсумок, слід вказати, що в процесі розгляду зазначених аспектів виникає, мабуть, більше запитань, ніж можна дати відповідей. Тому проблеми, які пов'язані з етіопатогенезом та діагностикою АГТ, потребують подальшого детального вивчення.

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. радиол. съезда (Пушино, апр. 1993). Пушино, 1993, 1095-1096.
2. Рафибеков Д.С., Калинин А.П. Аутоиммунный тиреоидит / Под ред. Х.С. Березова. Бишкек: Изд-во Киргизской гос. мед. академии, 1996. 158 с.
3. Пат. 21089 А Україна, МКИ6 А 61 В 17/00, G 01 №33/48. Спосіб субопераційного

- визначення інфільтрації у щитовидній залозі /Ю.Караченцев; Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (UA). - №97052071; Заявлено 05.05.97; опубл. 04.11.97.
4. Пилипенко Н.И., Афанасьева Н.И. Динамика тиреоидной патологии на востоке Украины за 1984-1994 годы // Тез. доп. Українського конгресу радіологів, (Київ, 15-18 травня 1995). К., 1995, 179-180.
 5. Левит И.Д. Аутоиммунный тиреоидит. Челябинск, 1991. 256 с.
 6. Karachenzev Ju., Gopcalova I., Liach J. et al. The low temperatures and laser therapy for immunorehabilitation of autoimmune thyroiditis patients //Internat. J. Immunorehabilit. 1997, № 4, p. 104.
 7. Мамич В.И., Погорелов А.В., Иркин И.В. Клинико-морфологические сопоставления при заболеваниях щитовидной железы // Лікар. справа. 1995, № 3-4, 170-172.
 8. Fort R., Moses N., Fasano M. et al. Breast and soy-formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease // J. Amer. Coll. Nutret. 1990, 9, № 3, 164-167.
 9. Ober O., Langsteger N. Clinic der Autoimmunthyreo pathien//Acta med. austr. 1994, 21, №1, 1-7.
 10. Привалов В.А., Васильев С.А. Изучение иммунологической реактивности и антигенов системы HLA у больных эутиреоидным зобом//Пробл. эндокринолог. 1989, 35, №4, 22-27.
 11. Расовский Б.Л., Кустова Н.И. Система HLA и заболевания щитовидной железы // Пробл. эндокринолог. 1990, 36, №5, 85-90.
 12. Бийгази П. Механизмы иммунопатологии /Под ред. С. Коена. М., 1983, 196-198.
 13. Volpe R. Autoimmune thyroid disease a perspective // Molec. Biol. Med. 1986, 3, №1, 25-51.
 14. Volpe R. Immunoregulation in autoimmune thyroid disease // N. Engl. J. Med. 1987, 316, №1, 44-46.
 15. Иваницкая Н.Ф., Савченко М.В., Сорокина С.Ф. и др. Состояние иммунной системы у участников ликвидации аварии на ЧАЭС // Лікар. справа. 1996, №3-4, 31-33.
 16. Урбановичус В.Ю., Данис Ю.К., Никрасова Л.В. др. Клиника, гормональные нарушения и гуморальный иммунитет у больных аутоиммунным тиреоидитом //Пробл. эндокринолог. 1990, 36, №6, 3-7.
 17. Wagner R., Lederbogen S., Jockenhovel E.J. et al. Free interleukin-2-receptor levels in autoimmune thyroid disease // 9th Internat. Congr. Endocrinol. (NICE, France, 30 Aug.- 5 Sept. 1992): Abstr. P. 05.31.066, p. 178.
 18. Арион В.Я., Балаболкин М.И., Сакаев Н.А. и др. Некоторые показатели иммунного статуса организма при аутоиммунном тиреоидите // Иммунология. 1990, № 2, 52-54.
 19. Iwatani Y., Amino N., Mori H. et al. T lymphocyte subsets in autoimmune thyroid diseases and subacute thyroiditis detected with monoclonal antibodies // J. Clin. Endocr. 1983, 56, №2, 251-254.
 20. Pozzilli P., Sensi M., Al-Sakkaf L. et al. Prospective study of lymphocyte subsets in subjects genetically susceptible to type 1 (insulin-dependent) diabetes//Diabetologia. 1984, 27, Suppl., 132-135.
 21. Rabinovitch A. Perspectives in diabetes. Immunoregulatory and cytorine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? // Diabetes. 1994, 43, № 5, 613-621.
 22. Гнатишак Р.А. Характер дії «малих доз» іонізуючого випромінювання на реактивність,

- стан та формування функціонального стану щитовидної залози //100 років відкриття рентгенівських променів: Тез. доп. Українського конгресу радіологів (Київ, 15-18 травня 1995). К., 1995, 163-164.
23. Караченцев Ю.И., Гюпкалова И.В., Лях И.А. Локальная криодеструкция щитовидной железы кроликов с экспериментальным аутоиммунным тиреоидитом // Тез. докл. I съезда Украинского товарищества криобиологии и криомедицины (Харьков, 18-20 октября 1995). Харьков, 1995, 94-95.
 24. Цыб А.Ф., Поверенный А.М. Вероятные причины заболеваний щитовидной железы у пострадавших в результате Чернобыльской аварии //Тез. докл. радиолог. съезда (Пушино, апр. 1993). Пушино, 1993, с. 106.
 25. Jalow R.S. Concerns with Low-Lewce ionizing Radiation // Mayo Clin.Proc. 1994, 69, № 5, 436-440.
 26. Бомаш Н.Ю. Лимфоматозный зоб Хашимото: Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1960.
 27. Yound A.E. Thyroiditis // Surgery. 1989, 4, 1519-1521.
 28. Matsuura Y., Konishi J., Yori K. et al. Comparison of atrophic and goitrous autoimmune thyroiditis in children: Clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies // Europ. J. Pediatr. 1990, 144, №4, 529-533.
 29. Nachiya T., Inui T., Ochi Y. et al. Heterogenous blocking actions of thyroid stimulation blocking antibody in autoimmune thyroiditis // 9th Internat. Congr. Endocrinol. (NICE, France, 30 Aug. – 5 Sep. 1992): Abstr. P05.31.154, p. 200.
 30. Tsuboi K., Matoba H., Tanaka Y. et al. TSH receptor antibodies and insuline like growth factor-1 (IGF-1) receptor antibodies in patients with autoimmune atrophic thyroiditis // 9th Internat. Congr. Endocrinol. (NICE, France, 30 Aug.–5 Sept.1992): Abstr. P05.31.152, p. 199.
 31. Левит И.Д. Проблемы аутоиммунного тиреоидита у детей // Пробл. эндокринолог. 1992, 38, №4, с. 13.
 32. Bogner U., Kutulla P., Schleusener H. Thyroid peroxidase (microsomal antibodies are not identical with thyroid cytotoxic antibodies in autoimmune thyroidism //Acta Endocrinol. 1990, 123, №5, 431-432.
 33. Weetman A.P. Editorial: is endemic goiter an autoimmune disease? // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1994, 78, №5, 1017-1018.
 34. Пальцев М.А., Заратьянц О.В., Ветшев П.С., Тунцова О.М. Аутоиммунные тиреоидиты: патогенез, морфогенез и классификация //Архив патол. 1993, №6, 7-13.
 35. Раскин А.М. Аутоиммунные процессы в патологии щитовидной железы. Л.: Медицина, 1973. 222 с.
 36. Бронштейн М.Э. Морфологические варианты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Пробл. эндокринолог. 1991, №2, 6-10.
 37. Калинин А.П., Киселева Т.П. Аутоиммунный тиреоидит: Учебно-методич. пособие. Екатеринбург, 1991. 37 с.
 38. Hetrman R. Medicamentose Therapie der Jodmangelstruma bei Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und Schwangeren // Sozialradiatrie. 1990, 12, 90-101.
 39. Rosselet P.O., Gloor E. Atypical thyroiditis // 9th Internat. Congr. Endocrinol. (NICE, France, 30 Aug.–5 Sept.1992: Abstract. P05.31.153, p. 200.
 40. Tanigushi K. A pediatric case of mumps subacute thyroiditis //9th Internat. Congr. Endocrinol. (NICE, France, 30 Aug.–5 Sept.1992): Abstr. P05.31.155, p.200.

41. Fukata S., Kuma K., Sugawara M. Cigarette smoking increases the incidence of hypothyroidism in patients with Hashimotos thyroiditis // 9th Internat. Congr. Endocrinol. (NICE, France, 30 Aug.—5 Sept.1992): Abstr. P.05.31.166, p.203.
42. Takasu N., Koniya J., Asawa T., Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimotos thyroiditis // Lancet. 1990, 336, 1048-1087.
43. Калинин А.П., Рафинбеков Д.С., Потемкина Е.Е. Плазмоферез и иммуно-корректирующая терапия в комплексном лечении больных аутоиммунным тиреоидитом // Тез. докл. 3 конф. Моск. общ-ва гемафереза. М., 1995, с. 88.
44. Лукьянчиков В.С., Калинин А.П., Лукьянчиков В.В. Современные представления об этиологии и патогенезе аутоиммунных эндокринопатий // Тер. архив. 1995, №10, 3-6.
45. Патемкина Е.Е., Рафибеков Д.С., Фомина Е.Е. и др. Гуморальные и клеточные иммунные факторы при аутоиммунном тиреоидите // Пробл. эндокринолог. 1995, №1, 9-12.
46. Внотченко С.А. Влияние тиреостатической терапии на показатели Т- и В-систем иммунитета у больных диффузным токсическим зобом: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1983.
47. Крюкова И.В., Базаров Э.Н., Океанова Т.А. и др. Тиреоидные антитела при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы и их зависимость от присутствия аутоантигенов // Пробл. эндокринолог. 1989, 35, №4, 19-22.

Аутоиммунный тиреоидит (современные взгляды на этиопатогенез и диагностику) (обзор)

Ю.И. Караченцев

Украинский НИИ фармакологии эндокринных заболеваний, 310002 Харьков, Украина

С современных позиций в обзоре рассматриваются генетические и иммунологические предпосылки развития аутоиммунного тиреоидита, характеризуются его анатомо-морфологические формы, обсуждается диагностическая надежность определения циркулирующих антигитиреоидных антител. В связи с исключительным полиморфизмом, изменчивостью и неспецифичностью клинических проявлений болезни обращается внимание на сложности в диагностике аутоиммунного тиреоидита.

Autoimmune thyroiditis (modern notions of etiopathogenesis and diagnosis) (a review)

Yu. I. Karachentsev

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

Modern notions of genetic and immunological requisites for autoimmune thyroiditis development are given, its anatomic and morphological forms are described, it is also discussed if circulating antithyroid antibodies determination is reliable for diagnosis. Special attention is paid to difficulties in diagnosis of autoimmune thyroiditis because of extreme polymorphism, variability and non-specific character of clinical manifestations.

СИНДРОМ АУТОІМУННОЇ ПОЛЕНДОКРИНОПАТІЇ

П.М. Боднар, Ю.І. Комісаренко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомалця, 252004 Київ

Узагальнено дані літератури з аутоімунної полєндокринопатії. Проаналізовано механізми її розвитку, відзначено роль імуногенетики, дано клінічну характеристику та рекомендації щодо скринінгу, наведено її класифікацію.

Ключові слова: аутоімуїтет, полєндокринопатія, імуногенетика, пов'язані ендокринні синдроми.

Протягом останніх років деякі патологічні стани, що визнавалися ідіопатичними, розцінюються як аутоімуїнні. До них належать органонеспецифічні, тобто системні (системний червоний вовчак) та органоспецифічні (хвороба Аддісона, тиреоїдит Хашимото та інсулінозалежний цукровий діабет) захворювання. Ці аутоімуїнні захворювання мають характерні риси, що вказують саме на їх аутоімуїнне походження.

Історична довідка.

У 1849 р. Аддісон уперше описав клінічні та патогенетичні риси недостатності надниркових залоз у хворих. Деякі з них мали також перніціозну анемію. J.W.Ogle у 1866 р. [1] навів перший приклад співіснування інсулінозалежного цукрового діабету (ІЗЦД) та недостатності надниркових залоз. У 1908 р. Н. Claude та Н. Gourgerot [2] запропонували схему патогенезу одночасного розвитку полігландулярної недостатності, яка включає острівці підшлункової залози, статеві, щитовидну та надниркові залози, аденогіпофіз. У 1910 р. J. Parkinson [3] першим помітив зв'язок між перніціозною анемією та ІЗЦД. Лімфоцитарна інфільтрація щитовидної залози була вперше описана Н. Hashimoto у 1912 р. [4]. Аналогічне ураження острівців підшлункової залози описав Н. von Meyenburg у 1940 р. [5]. Взаємозв'язок між недостатністю надниркових залоз та тиреоїдитом помітив Н.В. Schmidt у 1926 р. [6], а С.С.С. Carpenter у 1964 р. [7] додав до цього синдромокомплексу ІЗЦД. Дослідженнями І.М. Roitt і співавторів у 1956 р. [8] з'ясовано деякі аутоімуїнні аспекти патогенезу тиреоїдиту Хашимото (у хворих виявлялись циркулюючі антитіла до тиреоглобуліну). Завдяки виявленню органоспецифічних гуморальних антитіл за методиками J.R. Anderson та співавторів у 1957 р. [9] та R.M. Blizzard і M. Kyle у 1963 р. [10] було підтверджено патогенетичний зв'язок між цукровим діабетом та ідіопатичним (аутоімуїнним) адреналітом. А ще у 1965 р. N.Solomon і співавтори [11] продемонстрували наявність ознак атрофії надниркових залоз у хворих на цукровий діабет, що супроводжувався дисфункцією надниркових та щитовидної залоз.

Багато авторів наголошують на факті постійного збільшення кількості випадків аутоімуїнних захворювань щитовидної залози у хворих на ІЗЦД. Особливо це стосується територій екологічних катастроф [12]. Так, у 1970 р. W.J. Irvine і співавтори [13] зауважили, що перніціозна анемія, як і патологія щитовидної залози, з високою частотою зустрічається у родичів першого ступеня споріднення.

Проблема аутоімуїнного походження з одного джерела групи різних захворювань цікавила багатьох авторів, котрі широко досліджували і специфічні антитиреоїдні та шлункові парієтальні антитіла [14-17], і антитіла до надниркових залоз та острівців підшлункової залози у хворих на цукровий діабет [18-22], а також клінічний імуїтет до тиреоїдних антигенів при цукровому діабеті [23]. Унаслідок багаторічних спостережень було виявлено

аутоімунний полігландулярний синдром (АПС). За даними літератури, в аутоімунних поліендокринопатіях виділяють I, II та III типи.

АПС I типу (АПС-I).

Ця аутоімунна поліендокринопатія (кандидозо-ектодермальна дистрофія) відома ще як синдром Бліцарда. Це дуже рідкісний синдром з ауто-сомнорецесивним типом успадкування, але бувають і спорадичні випадки. Комплекс порушень розвивається у дитинстві, найчастіше - у віці до 10 років, але перші симптоми можуть з'являтися і протягом 30 років, а інші компоненти синдрому - через 5-10 років. Найчастіше спостерігається кандидоз з гіпопаратиреозом, до яких приєднується третій з найважливіших компонентів - недостатність надниркових залоз (табл. 1). Діагноз може бути встановлений за наявності хоча б двох з основних компонентів. Але водночас, якщо виявляється тільки один з них, наприклад, ізольований гіпопаратиреоз, треба провести скринінг. Згодом буде виявлено ектодермальну дистрофію, як це було у дітей з хронічним грибковим ураженням шкіри та слизових оболонок: у 19 з 43 було діагностовано різні ендокринопатії [24]. Інші ендокринні компоненти спостерігаються рідко, але кількість хворих на ІЗЦД, як і з оваріальною та тестикулярною недостатністю, збільшується. Гіпотиреоз дещо частіше зустрічається у цих хворих, хоча H.G. Herrod у 1990 р. [24] виявив його у 21% дітей з хронічним кандидозом шкіри та слизових оболонок. Алопеція, вітиліго, перніціозна анемія та хронічний активний гепатит можуть також супроводжувати аутоімунну поліендокринопатію I типу і, можливо, мають аутоімунне походження. Причини появи таких компонентів, як кальцифікація барабанної перетинки, кератопатія, гіпоплазія емалі зубів не відомі.

Таблиця 1. Клінічні ознаки АПС I типу, %

Клінічні прояви	За M. Neufeld із співавторам и [35] (n=71)	За P. Ahonen із співавторам и [25] (n=68)
Основні компоненти:		
хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок	73	100
хвороба А ддісона	100	72
гіпопаратиреоз	76	79
Інші ендокринопатії:		
інсулінозалежний діабет	4	12
оваріальна недостатність	17	60
тестикулярна недостатність	-	14
гіпотиреоз	11	4
Інші прояви:		
вітиліго	8	35
алопеція	32	29
перніціозна анемія	13	13
гепатит	13	12
малабсорбція	22	18
кератопатія	Не діагностовано	35
кальцифікація барабанної перетинки	Не діагностовано	33

Головними причинами тяжкого стану або навіть смерті можуть бути недиагностовані, чи неадекватно ліковані гіпокальціємія і недостатність надниркових залоз. Інфекційні захворювання та раптова печінкова недостатність можуть також призвести до смерті [24, 25]. Кератопатії та неплідність, що виникають внаслідок кандидозу, спричиняють багато шкоди, але застосування коназолу виявляється достатньо ефективним у цих випадках. Лікування проводять протягом не менше року. Треба враховувати, що ця терапія може бути і помилковою, бо сприятиме блокаді функції надниркових залоз. Але науковці Центру здоров'я Колорадо (США) вважають терапію, що блокує гормональну секрецію ендокринних органів-мішеней, імунomodуючою та ефективною при поліендокринопатії. Стан здоров'я хворих може ускладнюватись також через наявність синдрому малабсорбції, що не дає можливості призначити адекватну дозу ліків.

Імуногенетика аутоімунних поліендокринопатій I типу ще не вивчена. Автори з'ясували, що генетичний локус АПС-I не пов'язаний з HLA-комплексом [26]. Однак під час обстеження 34 сімей було все ж таки виявлено помірний вплив HLA-A алелей на прояви захворювання [27, 28]. HLA-A28 частіше зустрічався у обстежуваних загальної групи, ніж у сибсів (рідних братів і сестер), та практично асоціювався з гіпопаратиреозом і цукровим діабетом. У осіб з оваріальною недостатністю HLA-A3 був підвищений, а HLA-A9 - знижений.

Клітинний та гуморальний імунітет. Щодо Т-клітинного імунітету, то найвірогіднішим геном-кандидатом АПС-I є детермінанта, що так чи так зумовлює депресію Т-клітинної відповіді на екзогенні антигени та підвищує аутоімунні реакції. Відомо, що тимектомія з опроміненням або без нього може спричинити різні аутоімунні ендокринопатії, індукуючи відповідний Т-клітинний дефіцит. Однак треба наголосити, що Т-клітинна імунна відповідь на різні ендокринні антигени у разі аутоімунної поліендокринопатії I типу досі не вивчалась. Хоча було з'ясовано, що при ідіопатичному гіпопаратиреозі (діагноз було встановлено у віці після 30 років) у більшості хворих спостерігалася генералізована активація популяції циркулюючих Т-клітин, яка оцінювалась за підвищенням експресії HLA-DR, CD25 та CD26 [29]. К. Agulapantham та співавторами [30] відзначали гіпергаммаглобулінемію та селективний IgA-дефіцит при АПС-I. Хоча патогенетична роль антитіл до надниркових залоз при хворобі Аддісона та до тканини прищитовидних залоз ще не з'ясована, однак їх визначення є корисним для діагностики та при ідентифікації аутоантигена, який може бути мішенню аутоімунних реакцій при АПС-I. Найпоширеніший, хоча і має багато недоліків, метод визначення - це є непряма імуофлюоресценція, яку застосовували W.J. Irvine та E.W. Barnes [31] під час обстеження хворих з наднирковою недостатністю, можливо, аутоімунного походження. У 60% із них реакція на наявність антитіл була позитивна. Специфічність цих антитіл була доведена дослідженнями F.Sotsiou і співавторів [32] та W.A. Scherbaum і P.A. Berg [33]: антитіла не визначались у більшості випадків туберкульозної недостатності надниркових залоз та виявлялися у 3-7% пацієнтів з іншими формами аутоімунних ендокринних захворювань або міастенією гравіс (myasthenia gravis), де вони, можливо, маркірували доклінічну надниркову недостатність. Вивчення у динаміці підтвердило це припущення, бо у пацієнтів з найвищим рівнем надниркових антитіл раніше ніж у інших розвивались ознаки недостатності надниркових залоз, навіть до повної втрати функції [34].

Зараз вже з'ясовано, що ферменти надниркового цитохрому P450 є основними мішенями аутоагресії при хворобі Аддісона [36]. Дві третини цих хворих з АПС типу I мали антитіла до 55 KDa протеїну, ідентифікованого як 17 α -гідроксилаза, причому сироватка пацієнтів з ізольованою недостатністю

надниркових залоз не реагувала [18]. Однак у іншій третині хворих, у яких не підтверджувалась реакція з 17 α -гідроксилазою, при АПС-I виявляли реактивність проти P450 бокового сплетення розчеплюючого ферменту та 21-гідроксилази [22,37,38]. Чи існують ще неідентифіковані антитіла до надниркових залоз, не з'ясовано, але визначення різних із них до інших ендокринних залоз при типі I АПС підтверджується багатьма авторами. Так, антитіла до паратиреоїдної тканини ідентифікувались за допомогою методу непрямої імуофлюоресценції у 38% пацієнтів з ідіопатичним гіпаратиреозом ще R.M. Blizzard з співавторами [39], але це дослідження не легко було повторити іншим [31]. Комплект зв'язуючі антитіла, що реагували з паратиреоїдними клітинами *in vitro*, були описані у 4 пацієнтів з АПС II типу [40]. Однак результати імуофлюоресцентних реакцій з людською прищитовидною тканиною не засвідчили такої послідовності та стійкості, більш того, реагували ендотеліальні клітини, а тому постало питання про специфічність попередніх результатів [41].

Антитіла до глютаматдекарбоксілази (GAD 65-Ab) дуже часто виявляли у пацієнтів з синдромом аутоімунної поліендокринопатії I типу без цукрового діабету, що супроводжувалось зниженням секреторної спроможності β -клітин, але не обов'язково розвивався діабет [42].

Було обстежено 6 хворих з АПС I типу. У всіх виявили кандидоз шкіри та слизових оболонок, у 5 - надниркову недостатність, у 3 - гіпаратиреоз. Унаслідок спостережень та виявлення у всіх хворих 51kDa антигену, антитіл до глютаматдекарбоксілази (GAD 65-Ab), високого титру антитіл до острівців підшлункової залози автори [43] зробили висновок, що їх дані демонструють наявність аутоімунної реакції до острівцевого апарату підшлункової залози у хворих з АПС I типу, але вона чітко відрізняється від такої у разі класичного розвитку ІЗЦД. Під час дослідження сперми чоловіків з АПС типу I [44] виявили антитіла до неї, які зникали у разі призначення курсу стероїдної терапії, відновлювалась фертильність. Група вчених з Middlesex Hospital виявила наявність антитіл до серцевого м'яза у хворих з АПС I, що, за їхньою гіпотезою, може підвищувати ризик появи гіпертензії. Це цікаве та унікальне дослідження у разі подальшого розвитку, можливо, розв'яже ще одну з проблем цих хвороб [45].

АПС II типу (АПС-II).

Поєднання хвороби Аддісона з ІЗЦД та (або) хворобою щитовидної залози аутоімунного генезу є найпоширенішим варіантом аутоімунної поліендокринопатії і має назву синдрому Шмідта. Аутоімунне захворювання щитовидної залози або ІЗЦД виявляють у 50-75% пацієнтів з хворобою Аддісона, при цьому превалюють симптоми ураження щитовидної залози, як і було описано Шмідтом [46, 47]. Але це дуже вузьке визначення тієї низки захворювань чи патологічних порушень, що асоціюються зі станом, який називаємо АПС II типу (табл.2). Синдром виникає найчастіше у віці від 20 до 30 років і вдвічі частіше буває у жінок, ніж у чоловіків. Клінічні ознаки окремих захворювань не відрізняються від таких у разі спорадично виниклих форм. Але, аналізуючи клінічні спостереження, треба зазначити, що перебіг цукрового діабету у разі приєднання до нього гіпертиреозу стає тяжким, з інсулінорезистентністю та схильністю до гіпоглікемії. Приєднання гіпотиреозу також негативно впливає на перебіг цукрового діабету [48].

Цікавим є спостереження за синдромом поліендокринопатії у разі поєднання недостатності надниркових залоз та цукрового діабету. У більшості випадків ІЗЦД розвивається раніше за хворобу Аддісона. Тоді розвиток гіпокортицизму призводить до видимого поліпшення перебігу цукрового діабету. Але, якщо гіпокортицизм виникає першим, то навіть за наявності антитіл до острівців підшлункової залози ризик появи цукрового діабету різко зменшується [49] або він на цьому тлі довго залишається нерозпізнаним.

При аутоімунному поліендокринному синдромі II типу до хронічної надниркової недостатності з аутоімунною тиреоїдною патологією або/та ІЗЦД приєднується гіпофізит, який спостерігається рідко, але нашоує на думку про наявність інших асоційованих ендокринопатій. Гіпофізарні антитіла виявлялись у 17% хворих із уперше виявленим ІЗЦД та у двох третин пацієнтів з хворобою Грейвса [50, 51]. Специфічність та клінічна важливість цих антитіл не з'ясована: вони свідчать про наявність субклінічного гіпофізиту при АПС II типу. Серед інших ендокринопатій зустрічаються ізольований дефіцит АКТГ або ЛГ/ФСГ [52], лімфоцитарний

Таблиця 2. Клінічні ознаки АПС II типу, %

Клінічні прояви	За М. Neufeld із співавтором и [35]
Хвороба А дісона	100
Аутоімунні захворювання щитовидної залози	69
ІЗЦД	52
Недостатність статевих залоз	4
Інші ендокринопатії:	
лімфоцитарний гіпофізит	НД
ізольований дефіцит АКТГ або ЛГ/ФСГ	НД
лімфоцитарний інфундибулогіпофізит	НД
Інші прояви:	
вітиліго	5
алопеція	0,5
перніціозна анемія	0,5
міастенія гравіс	НД
целиакія	НД

Примітка: НД - недиагностований, але очікуваний

інфундибулонеірогіпофізит, що зумовлює нецукровий діабет [53], а також ціла низка неендокринних станів та захворювань (вітиліго, алопеція, перніціозна анемія, целиакія, міастенія). A.L.P. Safogio з співавторами [45] виявив присутність антитіл до антигенів серця, роль яких ще не з'ясована.

Імуногенетика. На протигагу до АПС I типу АПС-II є аутосомно доміантною патологією з неповною пенетрантністю. У різних членів родини найчастіше спостерігаються різні компоненти синдрому. Успадковують один або обидва HLA гаплотипи і тільки 5% з них не успадковують їх зовсім [54]. У хворих з АПС II типу дуже часто зустрічаються гаплотипи HLA-A1, -B8, -DR3, які варіюють залежно від компонентів [55, 56], але виявляють їх частіше, ніж у разі спорадичного захворювання. Рівень HLA-DR4 підвищений у зв'язку з асоціацією з ІЗЦД. HLA-DR5 асоціювався з незвичним варіантом АПС-II, виявленим у Persian Jews, коли первинний гіпотиреоз був головним проявом [57]. Можливе залучення і інших генів.

АПС III типу (АПС-III)

Полігландулярний синдром III типу - це найменш досліджена, але, можливо, найпоширеніша патологія. Синдром визначається за наявністю аутоімунних тиреоїдних захворювань у комбінації з іншими аутоімунними порушеннями. Цей синдром складається принаймні з 3 клінічних комбінацій: I - поєднання аутоімунного тиреоїдного захворювання з ІЗЦД; II - аутоімунні шлункові

порушення (поява антитіл до парієтальних клітин) та аутоімунна тиреоїдна патологія; III - поєднання будь-якого іншого органоспецифічного аутоімунного захворювання, наприклад, міастенії з аутоімунним тиреоїдним захворюванням. Хворі з АПС III типу не мають хронічної надниркової недостатності.

Причини, що зумовлюють появу цього типу полігландулярного синдрому не з'ясовані, але очевидно, що жінки, які мають HLA DR₃, поєднане аутоімунне захворювання, хворіють у 7 разів частіше, ніж чоловіки. Звичайно, цю патологію супроводжує поява у сироватці крові органоспецифічних антитіл (табл.3).

Лікування синдрому зводиться до терапії не тільки його складових, але й до корекції призначень з огляду на вплив на поєднаний аутоімунний процес. Хворим з полігландулярним синдромом I типу, у разі кандидозу, призначають коназол, який має не тільки симптоматичну дію, але й позитивно впливає на клітинний імунітет.

Враховуючи зазначене вище, важливо наголосити на необхідності проведення скринінгу всіх хворих з аутоімунним полігландулярним синдромом. Це дасть змогу

Таблиця 3. Аутоантигени при аутоімунному полігландулярному синдромі

Хвороба	Аутоантиген (и)
ІЗЦД	Острівцево-клітинний антиген (ОКА), інсулінові аутоантитіла (ІАА), глютам ациддекарбоксилаза (ГАД 65, 38)
Тиреоїдит Хашимото	Тиреоїдна пероксидаза, тиреоглобулін
Хвороба Грейвса	Тиреоїдна пероксидаза, тиреоглобулін, рецептор-ТТГ (тиреостимулюючого гормону)
Перніціозна анемія	H ⁺ -, K ⁺ -АТФаза, внутрішній фактор
Хвороба Аддісона	21-гідроксилаза, 17-гідроксилаза
Вітиліго	Тирозиназа

рано виявити можливі інші аутоімунні порушення і таким чином запобігти ускладненням хвороби.

Рекомендації щодо скринінгу

I. Щитовидна залоза.

Одна третина хворих на ІЗЦД має аутоімунне захворювання щитовидної залози (тиреїдит Хашимото, хвороба Грейвса). Більшість із них діагностується після виявлення ІЗЦД. Наслідками нелікованого гіпотиреозу можуть бути серцева недостатність, дисліпідемія, безпліддя, затримка росту. Хвороба Грейвса спричинює втрату маси тіла, слабкість, серцеву недостатність. Пропонують визначати тиреоїдні мікросомальні антитіла під час діагностики ІЗЦД, а також у разі виявлення зоба [58]. У пацієнтів з позитивною реакцією на тиреоїдні антитіла та з наявністю зоба щорічно має визначатися рівень ТТГ.

II. Надниркові залози.

Кожний хворий на ІЗЦД з характерною спадковістю, у тому числі й з хворобою Аддісона, повинен бути обстежений на наявність у його організмі антитіл до адренкортикальних клітин. Адренкортикальні антитіла, що беруть участь у розвитку хвороби Аддісона, є антитілами до P450, ферменту 21-гідроксилази. Аналогічні дослідження проводяться у хворих, які з незрозумілих причин худнуть, а також у яких спостерігається рефрактерна гіпоглікемія, гіперпігментація чи гіповолемія нез'ясованого походження.

У разі виявлення адренокортикальних антитіл визначають о 8-й годині вміст АКТГ, кортизолу і реніну у крові - щорічно. Електролітні порушення - пізня ознака патології. Нормальний вміст електролітів не завжди свідчить про відсутність захворювання.

III. Статеві залози.

Безпліддя може бути наслідком неадекватного глікемічного контролю при ІЗЦД. Однак розвиток аменореї, олігоменореї або безпліддя має наштотувати на думку про можливість аутоімунного походження оваріальної чи тестикулярної недостатності. Визначення рівнів антитіл до стероїдпродукуючих клітин, ЛГ, ФСГ, естрогенів, тестостерону сироватки полегшить діагностику.

IV. Органи травного тракту.

Хворі на ІЗЦД з тиреоїдитом чи перніціозною анемією, а також з немотивованою слабкістю мають бути обстежені на наявність шлункових парієтальних антитіл. У кожного з хворих у разі виявлення антитіл щорічно визначають рівень феритину та вітаміну В₁₂.

Література

1. Ogle J.W. On disease of the brain as a result of diabetes mellitus // St. George's Hosp. Rep. 1866, 1, 57-68.
2. Claude H., Gourgerot H. Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne // J. Physiol. Pathol. Gen. 1908, 10, 469-471.
3. Parkinson J. A case of pernicious anaemia terminating in acute diabetes // Lancet. 1910, 2, 543-545.
4. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Acta Klin. Chir. 1912, 97, 219-222.
5. Von Meyenburg H. Über «Insulitis» bei Diabetes // Schweiz. Med. Wochenschr. 1940, 21, 554-558.
6. Schmidt H.B. Eine biglanduläre Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1926, 21, 212-215.
7. Carpenter C.C.J., Solomon N., Silverberg S.G., et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): A review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus // Medicine. 1964, 43, 153-160.
8. Roitt I.M., Doniach D., Campbell P.N., Hudson R.V. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre) // Lancet. 1956, 2, №6947, 820-821.
9. Anderson J.R., Goudie R.B., Gray K. G., Timbury G.C. Auto-antibodies in Addison's disease // Lancet. 1957, 1, №6979, 1123-1124.
10. Blizzard R.M., Kyle M. Studies of the adrenal antigens and antibodies in Addison's disease // J. Clin. Invest. 1963, 42, 1653-1661.
11. Solomon N., Carpenter C.J.C., Bennet I.L., Hervey F.M. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus // Diabetes. 1966, 14, 300-309.
12. Боднар П.М., Доніш Р.М., Приступок О.М. Розвиток поєднаних ендокринних синдромів після аварії на ЧАЕС // Медичні аспекти наслідків Чорнобильської катастрофи: Тез. доп. конф. (Київ, 10-11 квітня 1993). 1993, 60-62.
13. Irvine W.J., Clarke B.F., Scarth L. et al. Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus // Lancet. 1970, 2, №7665, 163-168.

14. Pinchera A., Mariotti S., Vitti P. et al. Thyroid autoantigens and their relevance in the pathogenesis of thyroid autoimmunity // *Biochimie*. 1989, **71**, 237-242.
15. De Aizpurua H.J., Toh B.H., Ungar B. Parietal cell surface reactive autoantibody in pernicious anaemia demonstrated by indirect membrane immunofluorescence // *Clin. Exp. Immunol.* 1983, **52**, 341-348.
16. Karlsson F.A., Burman P., Loof L., Mardh S. Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anaemia is the acid producing HK-adenosin triphosphatase of the stomach // *J. Clin. Invest.* 1988, **81**, 475-479.
17. Goldstein R.E., Drash A., Gibbs J., Blissard R.M. Diabetes mellitus: The incidence of circulating antibodies against thyroid, gastric and adrenal tissue // *J. Pediatr.* 1970, **77**, 304-308.
18. Krohn K., Uibo R., Aavik E. et al. Identification by molecular cloning of an autoantigen associated with Addison's disease as steroid 17-hydroxylase // *Lancet*. 1992, **339**, №8796, 770-773.
19. Song Y.H., Connor E., Muir A. et al. Autoantibody epitope mapping of the 21-hydroxylase antigen in autoimmune Addison disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, **78**, 1108-1112.
20. Uibo R., Aavik E., Peterson P. et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450_{sc}, P450_{c17} and P450_{c21} in autoimmune polyglandular disease types I and II in isolated Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, **78**, 323-327.
21. Atkinson M.A., Maclaren N.K. Islet cell autoantigens in insulin-dependent diabetes // *J. Clin. Invest.* 1993, **92**, 1608-1613.
22. Winqvist O., Karlsson F.A., Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease // *Lancet*. 1992, **339**, №8809, 1559-1562.
23. Moulias R., Goust G.M., Bernard S. et al. Humoral et cellular thyroid autoimmunity and diabetes mellitus. In: *Immunity and Autoimmunity in Diabetes Mellitus*. Eds. P.A. Bastenie, W.Gepts. Amsterdam: Excerpta Med., 1974, 140-147.
24. Herrod H.G. Chronic mucocutaneous candidiasis in childhood and complications of non-Candida infection: a report of the pediatric immunodeficiency collaborative study group // *J. Pediatrics*. 1990, **116**, 377-382.
25. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I., Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients // *N. Engl. J. Med.* 1990, **322**, 1829-1836.
26. Maclaren N.K., Riley W.J. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens DR₃ and/or DR₄, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, **62**, 455-459.
27. Ahonen P., Koskimies S., Lokki M.L. et al. The expression of autoimmune polyglandular disease type I appears associated with several HLA-A antigens but not with HLA-DR // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, **66**, 1152-1157.
28. Bjorses P., Aaltonen J., Vikman A. Genetic homogeneity of autoimmune polyglandular disease type I // *Amer. J. Human Genet.* 1996, **59**, 879-886.
29. Worstman J., McConnachie P., Baker J.R., Mallette L. T-lymphocyte activation in adult-onset idiopathic hypoparathyroidism // *Amer. J. Med.* 1992, **92**, 352-356.
30. Arulanantham K., Duyer J.M., Genel M. Evidence for defective immunoregulation in the syndrome of familial candidiasis endocrinopathy // *N. Engl. J. Med.* 1970, **300**, 164-168.
31. Irvine W.J., Barnes E.W. Addison's disease, ovarian failure and hypoparathyroidism // *Clinics Endocrinology and Metabolism*. 1975, **4**, 379-434.

32. Sotsiou E., Bottazzo T.F., Doniach D. Immunofluorescence studies on autoantibodies to steroid-producing cells, and to germline cells in endocrine diseases and infertility // *Clin. Exper. Immunol.* 1980, **39**, 97-11.
33. Scherbaum W.A., Berg P.A. Development of adrenocortical failure in non-Addisonian patients with antibodies to adrenal cortex // *Clin. Endocrinol.* 1982, **16**, 345-352.
34. Winqvist O., Soderbergh A., Kampe O. The autoimmune basis of adrenocortical destruction in Addison's disease // *Mol. Med. Today.* 1996, №2, 282-289.
35. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes // *Medicine.* 1981, **60**, 355-362.
36. Peterson P., Uibo R., Peranen J., Krohn K. Immunoprecipitation of steroidogenic enzyme autoantigens with autoimmune polyglandular syndrome type I (APS I) sera; further evidence for independent humoral immunity to P450c17 and P450c21 // *Clin. Exper. Immunol.* 1997, **107**, 335-340.
37. Soderbergh A., Winqvist O., Norkeim J. Adrenal autoantibodies and organ-specific autoimmunity in patients with Addison's disease // *Clin. Endocrinol.* 1996, **45**, 453-460.
38. Falorni A., Laureti S., Nikoshkov A. 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease // *Clin. Exper. Immunol.* 1997, **107**, 341-346.
39. Blizzard R.M., Chee D., Davis W. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism // *Clin. Exper. Immunol.* 1966, №1, 119-128.
40. Brandi M.L., Aurbach G.D., Fattorossi A. et al. Antibodies cytotoxic to bovine parathyroid cells in autoimmune hypoparathyroidism // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1983, **83**, 8366-8369.
41. Fattorossi A., Aurbach G.D., Sakaguchi K. et al. Antiendothelial cell antibodies: detection and characterization in sera from patients with autoimmune hypoparathyroidism // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1988, **85**, 4015-4019.
42. Tuomi T., Bjorses P., Falorni A. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin-dependent diabetes in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type II // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, **81**, №4, 1488-1494.
43. Velloso L.A., Winqvist O., Gustafsson J. et al. Autoantibodies against a novel 51 KDa islet antigen and glutamate decarboxylase isoforms in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *Diabetologia.* 1994, **37**, 61-69.
44. Tsatsoulis A., Shalet S.M. Antisperm antibodies in the polyglandular autoimmune (PLA) syndrome type I: response to cyclical steroid therapy // *Clin. Endocrinol.* 1991, **35**, 299-303.
45. Caforio A.L.P., Wagner R., Gill J.S. et al. Organ-specific cardiac antibodies: serological markers for systemic hypertension in autoimmune polyendocrinopathy // *Lancet.* 1991, **337**, №8750, 1111-1115.
46. Papadopoulos K.I., Hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease // *Acta Endocrinol.* 1990, **122**, 472-478.
47. Freeman M., Weetman A.P. T and B cell reactivity to adrenal antigens in autoimmune Addison's disease // *Clin. Exper. Immunol.* 1992, **88**, 275-279.
48. Боднар П.Н., Дахно Д.В. Синдром аутоиммунной полиэндокринопатии // *Клин. мед.* 1984, №6, 22-25.
49. Bosi E., Becker F., Bonifacio E. et al. Progression of type I diabetes in autoimmune endocrine

patients with islet cell antibodies // *Diabetes*. 1991, **40**, 977-984.

50. Mirakian R., Cudworth A.G., Bottazzo G.F. et al. Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet*. 1982, **1**, №8275, 755-758.
51. Hansen B.L., Hedgedus L., Hansen G.N. et al. Pituitary-cell autoantibody diversity in sera from patients with untreated Graves' disease // *Autoimmunity*. 1989, №5, 49-57.
52. Yamamoto T., Fukuyama J., Hasegawa K., Sujiura M. Isolated corticotropin deficiency in adults // *Arch. Intern. Med.* 1992, **152**, 1705-1712.
53. Imura H., Nakao K., Shimatsu A. et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus // *N. Engl. J. Med.* 1993, **329**, 683-689.
54. Riley W.J. Autoimmune polyglandular syndromes // *Horm. Res.* 1992, **38**, 9-15.
55. Eisenbarth G.S., Jackson R.A. Immunogenetics of polyglandular failure and related disease. // In: *HLA in Endocrine Metabolic Disorders*. Ed. N.R.Farid. New York: Academic Press, 1981, 235-264.
56. Huang W., Connor E., Rosa T. Although DR3-DQB1* 0201 may be associated with multiple component disease of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1* 0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, **81**, 2559-2563.
57. Shapiro M.S., Zamir R., Weiss E. et al. The polyglandular deficiency syndrome: a new variant in Persian Jews // *J. Endocrinol. Invest.* 1987, №10, 1-7.
58. Pina L., Balducci-Silano, Ellen Connor et al. Association between insulin-dependent diabetes mellitus and other autoimmune disease // In: *Diabetes Mellitus*. Eds. Dereck Leroith, S.I.Taylor and Jerrold M.Olefsky. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1996, 333-339.

Синдром аутоиммунной полиэндокринопатии (обзор литературы)

П.Н.Боднар, Ю.И.Комиссаренко

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомальца, 252004 Киев, Украина

Обобщены сведения литературы по аутоиммунной полиэндокринопатии. Приведена ее классификация, проанализированы механизмы развития, отмечена роль иммуногенетики, представлена клиническая характеристика и рекомендации по скринингу.

Autoimmune polyglandular syndromes (a review)

P.Bodnar, Yu.Komisarenko

O.O.Bogomolets National Medical University, 252004 Kyiv, Ukraine

The literature data on autoimmune polyendocrinopathy are summarised. Its classification is presented, the mechanism of the development is analysed, the role of immunogenetics is noted, clinical characteristics and recommendations on screening are given.

ЗНАЧЕННЯ ЗМІН ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЮ У КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ АНГІОПАТІЙ

О.П.Костюк

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 254 114 Київ, Україна

У огляді сумовані результати досліджень останніх років, що стосуються морфологічних змін та клітинних механізмів розвитку таких ускладнень цукрового діабету як діабетичні ангіопатії (переважно мікроангіопатії); проведено порівняльний аналіз з відповідними механізмами розвитку діабетичних нейропатій. Звернуто особливу увагу на вплив біологічно-активних речовин (ендотеліни, простагландини, оксид азоту) та метаболічних порушень (переважно обумовлених зміною внутрішньоклітинних шляхів обміну глюкози) на зміни внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу в процесі розвитку діабетичних мікроангіопатій. Проведено аналіз питань, що залишаються актуальними на сьогоднішній день у розрізі аналізу взаємозв'язку між розвитком діабетичних мікроангіопатій та нейропатій.

Ключові слова: кальцій, мікроангіопатії, нейропатії неензиматичне глікозування, екзоцитоз, ендотеліни, оксид азоту, простагландини.

Діабетичні ангіопатії є одним з найбільш частих ускладнень цукрового діабету, які зустрічаються практично у всіх хворих. З їх розвитком особливо тісно пов'язане виникнення майже всіх ускладнень цукрового діабету. Для інсулін-залежного цукрового діабету (ІЗЦД) серед судинних ускладнень більш характерний розвиток мікроангіопатій, в той час як при інсулін-незалежному цукровому діабеті (ІНЦД) переважають макроангіопатії, які багатьма дослідниками розцінюються як більш ранній по відношенню до здорових людей розвиток атеросклеротичного ураження судин. Розвиток діабетичних мікроангіопатій тісно пов'язаний з розвитком діабетичних нейропатій; причини та характер такого взаємозв'язку є одним з актуальних та дискусійних питань. Механізми виникнення цих ускладнень багато в чому співпадають між собою; в той же час не всі ланки таких порушень достатньо досліджено на сьогоднішній день, наприклад, характер та значення зміни внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу в процесі їх розвитку. Тому в даному огляді будуть розглянуті в основному саме найбільш важливі клітинні механізми виникнення діабетичних мікроангіопатій, проведено порівняння деяких з них з відповідними механізмами розвитку діабетичних нейропатій та висвітлено можливе значення змін внутрішньоклітинного кальцію при цих ускладненнях (або, згідно до думки ряду дослідників, проявах) цукрового діабету.

Загальні морфологічні характеристики мікроангіопатій. Для діабетичних мікроангіопатій характерне ураження капілярів та артеріол, що включає відкладення в стінці судин Shiff/PAS-позитивних субстанцій (внаслідок неензиматичного глікозування білків), зміну морфологічних та функціональних характеристик ендотеліальних клітин, потовщення базальної мембрани капілярів та підвищення проникності останніх. Ці зміни з деякими особливостями були знайдені у капілярах та судинах практично всіх тканин при цукровому діабеті [1-3], в тому числі в мозку та сідничному нерві [4]. Так, за допомогою мікрофотографії сурального нерву було показано, що в процесі розвитку мікроангіопатій в ньому відбувається посилене відкладення PAS-позитивних речовин, утворення артеріо-венозних шунтів та проліферація нових судин [5]. При дослідженні ендоневрального кровотоку у хворих з ІЗЦД та діабетичною нейропатією було відмічено переважно збільшення об'єму капілярів без суттєвих змін з боку ендотелію [6]. При експериментальних дослідженнях у

собак із стрептозотоцин (СТЗ)-індукованим діабетом (що моделює ІЗЦД) та нейропатією ряд авторів спостерігали зменшення об'єму капілярів і потовщення базальної мембрани, також без суттєвих змін з боку ендотеліальних клітин [7]. В дослідженнях на щурах із СТЗ-індукованим діабетом було відмічено порушення щільності з'єднань між ендотеліальними клітинами, а також чітку кореляцію між ступенем розвитку мікроангіопатій та нейропатій, що дозволило авторам висунути припущення про можливість аналогічної кореляції у хворих з ІЗЦД [8].

У хворих похилого віку (тобто переважно з ІНЦД) у процесі розвитку діабетичних нейропатій було відмічено ураження ендоневральних судин, котре включало в себе, крім редуплікації та потовщення базальної мембрани, набухання та проліферацію ендотеліальних клітин, що корелювало з фокальною втратою мієлінізованих нервових волокон [9]. Згідно з думкою автора, такі зміни можна розглядати як наслідок розвитку при цукровому діабеті гіпоксичних або ішемічних процесів, хоча це питання на сьогоднішній день лишається дискусійним. Ці результати співпадають з даними інших авторів, що вказували на прямий зв'язок між віком та потовщенням базальної мембрани капілярів, тобто розцінювали розвиток судинних ушкоджень швидше як наслідок вікових змін. За їх думкою, такі дані можуть свідчити проти прямого взаємозв'язку між тривалістю діабету та розвитком мікроангіопатій [10]. Згідно з даними інших дослідників, для хворих ІЗЦД з діабетичними нейропатіями взагалі більш характерна аксональна атрофія, в той час як у хворих з ІНЦД навіть при нейропатії переважають судинні зміни з меншими проявами аксональної атрофії [11].

У процесі розвитку діабетичних мікроангіопатій часто спостерігається ураження не лише капілярів, а також артеріол. Деякі дослідники знайшли, що інтіма епіневральних артеріол збільшувалась у процесі розвитку діабетичних нейропатій в периферичних нервах у хворих на цукровий діабет. Ці зміни не корелювали з тяжкістю дегенерації нервових волокон. Тому зміни інтіми та ендотелію артеріол швидше всього не є однією з початкових причин розвитку нейропатій [12].

Jaar et al. та Shore et al. [13, 14] визначили, що тонуус гладенько-м'язових волокон артеріол по різному змінюється у відповідь на симпатичну стимуляцію при цукровому діабеті обох типів. Згідно думки авторів така різниця може бути однією з причин різної за характером зміни току крові в судинах (в тому рахунку і ендоневральних) в процесі розвитку інсулінозалежного або інсулінонезалежного діабету. Другою можливою причиною може бути різна визначеність процесів ушкодження судин.

Таким чином, на сьогоднішній день чітко показано взаємозв'язок між розвитком мікроангіопатій та нейропатій при цукровому діабеті; разом з тим, залишається не до кінця зрозумілим, що є першопричиною і що - наслідком у діабетичних змінах судинної та нервової систем.

Роль змін у базальній мембрані. Базальна мембрана капілярів являє собою спеціалізований зовнішньо-клітинний матрикс, який складається з ланцюжків колагену IV типу (що підлягає процесам неензиматичного глікозування), ламініну, ентактину, фібронектину та протеїнгліканів [15]. Її потовщення в процесі розвитку мікроангіопатій при цукровому діабеті пов'язане з надмірною акумуляцією колагену та фібронектину і зменшенням концентрації ламініну та протеїнгліканів внаслідок високих концентрацій глюкози [16 - 18]. Висувається припущення, що такий ефект глюкози може бути обумовлений цілою низкою порушень метаболічних процесів безпосередньо в базальній мембрані та ендотелі: неензиматичним глікозилюванням та підсиленням утворенням вільних радикалів, а також активацією поліолового шляху обміну глюкози [19-23]. Ці ж процеси можуть також лежати в основі порушення функції нервових клітин [24, 25]. Ряд дослідників вважає, що виникнення таких процесів є результатом "токсичної" дії глюкози; хоча в останній час висловлюються і інші точки зору. Слід відзначити, що за даними деяких авторів в процесі розвитку

макроангіопатій у стінці аорти рівень протеїнгліканів та ламініну, навпаки, збільшується і не залежить від рівня глюкози та інсуліну в сироватці крові, а підлягає впливу лише гормону росту [3].

Таким чином, на думку ряду авторів для мікроангіопатій однією з найбільш характерних рис є потовщення базальної мембрани. Однією з основних причин таких змін за їх даними може бути підсилене неензиматичне глікозування білків, що буде сприяти кількісним та якісним змінам компонентів базальної мембрани, тобто колагену IV типу, ламініну, гепаран-сульфату протеїнгліканів та ентактину. При мікроангіопатії це полягає у зміні конфігурації клітинних білків, їх поверхневого заряду, здатності до протеолітичного розпаду. Такі зміни будуть приводити до порушення структури кальцієвих каналів клітинної мембрани та мембран внутрішньоклітинних структур, в тому числі за рахунок змін конфігурації білків, їх поверхневого заряду та здатності до протеолітичного розпаду [22], тобто приводити до порушення внутрішньоклітинного кальцієвого балансу.

Дослідження останніх років показали, що неензиматичному глікозуванню підлягають також протеїни Ca^{2+} -АТРази, внаслідок порушення функції якої в клітинах також може значно підвищуватись рівень Ca^{2+} [23].

Ряд інших авторів вважають, що не менш важливе значення в потовщенні базальної мембрани може мати початкове порушення в клітині та безпосередньо в мембрані концентрації йонів Ca^{2+} . Як відомо, білки базальної мембрани синтезуються у шершавому ретикулумі, звідки в транспортних везикулах надходять в апарат Гольджі та шляхом екзоцитозу - до місця призначення. Екзоцитоз запускається підвищенням внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} ; тривале підвищення останнього при патологічних умовах може приводити до гіперактивації екзоцитозу цих білків, що буде сприяти зміні структури та товщини базальної мембрани [1, 27]. Діабетичні мікроангіопатії пов'язані також із змінами у зв'язуванні Ca^{2+} з клітинними мембранами, що може безпосередньо впливати на швидкість розпаду їх білків [28]. В свою чергу, знижений крутообіг мембранних протеїнів у сполученні з гіперглікемією буде підсилювати утворення продуктів неензиматичного глікозування, сприяючи подальшому збільшенню товщини базальної мембрани та її проникності [21]. Levy et al. [22] було висунуте припущення, що саме така схема метаболічних змін, асоційованих переважно із збільшенням рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} , пояснює, чому потовщення базальної мембрани може відмічатись вже на дуже ранніх етапах розвитку діабету. Цікаво, що за допомогою новітніх цитохімічних досліджень з використанням антитіл до гекситол-лізину та глікозильованого альбуміну волової сироватки було також показано наявність продуктів неензиматичного глікозування в периферичних нервових структурах. Ці дослідження підтвердили, що позитивні реакції з гекситол-лізином та продуктами неензиматичного глікозування відмічаються не лише в ендоневральних судинах та базальній мембрані периневрію, але і в цитоплазмі Шванівських клітин та інших клітинних елементів (слід зазначити, що в цитоплазмі клітин визначались переважно кінцеві продукти неензиматичного глікозування - продукти Амадори [8]).

Всі вищезазначені зміни можуть приводити до порушення взаємодії між судинною стінкою та, наприклад, тромбоцитами (внаслідок активації спеціальних рецепторів) з подальшим поглибленням ушкодження судин, що в свою чергу може сприяти або поглиблювати ушкодження нервових волокон [22].

Зміни в ендотеліальних клітинах. Порушенню внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу при розвитку діабетичних мікроангіопатій, так само як і при розвитку діабетичних нейропатій, може сприяти активація поліолового шляху обміну глюкози як в ендотелії капілярів (за рахунок підвищення рівня глюкози або глюкозо-6-фосфату), так і в нервових клітинах. Таке припущення підтверджується результатами досліджень [24], згідно з якими інгібітори альдозредуктази, наприклад, сорбініл, корегують зміни синтезу протеїнів при діабетичній мікроангіопатії, а також поліпшують перебіг діабетичної сенсор-

но/моторної полінейропатії. За даними Chacrobati та Green et al. [7,29] підсилення сорбітолового шляху обміну глюкози відмічається більш визначено у клітинах периферичних нервів, хоча зниження активності Na^+/K^+ -АТФази (зміну якої пов'язують зі зміною сорбітол-поліолового шляху) відмічено також у нейронах вищих мозкових структур (наприклад, кори та таламусу). Підсилення сорбітол-поліолового шляху в свою чергу призведе до зміни активності фосфоліпази С (ФЛ С) з наступним порушенням метаболізму фосфоінозитидів, утворення діацилгліцеролу (ДАГ) і, відповідно, до зміни активності протеїнкінази С (ПК С) [8,29]. При діабетичній мікроангіопатії, за даними більшості дослідників, відмічено підвищення активності ПК С [30-32]. Така підвищена активність ПК С може впливати на круговорот гормональних рецепторів та процеси неоваскуляризації, що, відповідно, призведе до розвитку судинних ускладнень [33]. Це підтверджується тим, що інгібітори ПК С частково попереджують розвиток викликаних гіперглікемією змін в аорті [31,33].

З приводу механізмів підвищення активності ПК С у процесі розвитку мікроангіопатій висувається ряд припущень: цей процес може бути пов'язаний зі зміною активності ФЛ С та утворення ДАГ, може залежати від обміну поліненасичених жирних кислот, переважно арахідонової (внаслідок того, що остання пов'язана з ДАГ через другий атом вуглецю)[34,35]. Для цих процесів може також мати значення фосфоліпідний склад мембрани клітин - при ІЗЦД та ІНЦД він є тканино-специфічним[36]. Низкою авторів висунуте припущення, що зміна активності ПК С в ендотеліальних клітинах є одним з ключових моментів у розвитку патологічних процесів, що приводять до виникнення судинних ускладнень при цукровому діабеті [31, 32]. Серед чинників, що можуть спричинити таку дію ПК С, вказують на її взаємозв'язок з рівнем Ca^{2+} у клітинах. Так, ПК С (точніше її Ca^{2+} -калмодулін- залежна γ -ізоформа) може бути однією з основних причин так званої "токсичної" дії глюкози [32]. Відмічено, що ПК С впливає на потенціал-залежні кальцієві канали (переважно L-типу), при цьому ступінь активації ПК С в певній мірі може залежати від рівня Ca^{2+} в клітині. Певне значення в цих процесах буде мати також рівень ДАГ в клітині у зв'язку з тим, що він підвищує спорідненість ензиму до Ca^{2+} [32,34]. Низка ізоформ ПК С присутні у капілярах мозку, де також сприяють трансмембранному транспорту поживних речовин (наприклад, глюкози) [32, 33, 37]. В той же час можливий і інший напрямок дії ПК С - ряд дослідників відмічали, що вона може стимулювати в ендотеліальних клітинах систему $\text{u}+$, що транспортує аргінін і тим самим сприяє зміні утворення оксиду азоту [33]. При цьому, на відміну від ендотеліальних клітин, активність ПК С у нервовій тканині у процесі розвитку діабетичних нейропатій знижується [37]. Згідно з думкою деяких авторів, такий двоякий характер змін активності ПК С при цукровому діабеті в процесі розвитку діабетичних мікроангіопатій та нейропатій пов'язаний з різною зміною активності альдозредуктази в цих тканинах; хоча таке пояснення має суперечливий характер. Цікаво, що за останніми даними токоферол попереджає підвищення активності протеїнкінази С в процесі розвитку мікроангіопатії, в той час як вживання інгібіторів альдозредуктази не впливає на підвищення рівня ДАГ та підвищення активності ПК С [29,33,38]. Може мати значення і той факт, що за останніми даними в нервовій тканині (сідничний нерв, спинний мозок) і ендотеліальних клітинах при цукровому діабеті змінюються різні ізоформи ПК С, але і це припущення на сьогоднішній день вимагає подальших підтверджень.

У більшості ендотеліальних клітин у фізіологічних умовах надходження глюкози до них відбувається одним з переносників глюкози, а саме інсулін-незалежним переносником GLUT-1 [39], тобто при цукровому діабеті у інсуліннечутливих тканинах надходження глюкози до клітини може бути обумовлене загальним рівнем глюкози в плазмі крові [40]. Швидше за все це відбувається тому, що такі переносники діють за концентраційним градієнтом і не вимагають енергії АТФ. В той же час гіперглікемія не впливає на рівень мРНК GLUT-1 в ендотелії аорти та ендотелії сітківки; це дозволяє думати, що далеко не

всі "лінії" ендотеліальних клітин можуть повністю адаптуватись до змін рівня глюкози в крові. Є дані, що в ендотеліальних клітинах сітківки транспорт глюкози не регулюється гіперглікемією; щодо ендотеліальних клітин артерій мозку, то рівень GLUT-1 в них може змінюватись під впливом гіпоксії [41]. В той же час в ряді експериментів, проведених на окремих культурах ендотеліальних клітин, було показано, що глюкоза викликає підвищення транспорту глюкози в клітини в 11 раз, хоча активність GLUT-1 при цьому лишалась незмінною. Отже дані щодо транспорту глюкози повинні трактуватись обережно [33]. Деякими авторами показано, що вже через тиждень після розвитку стійкої гіперглікемії в периферичних нервах рееструвались порушення кровотоку та певні метаболічні порушення при відсутності змін швидкості проведення нервового імпульсу [42]. Цікаво, що в ендотеліальних клітинах певних тканин рівень транспорту глюкози при ІЗЦД нижчий, ніж при ІНЦД [33].

Таким чином, всі вищезазначені патологічні зміни тісно пов'язані між собою і беруть участь у розвитку як діабетичних мікроангіопатій, так і нейропатій, але на даному етапі досліджень важко сказати, яка з них є провідною або початковою у їх розвитку.

Роль біологічно-активних речовин. Крім вищезазначених процесів, до розвитку діабетичних ангіопатій можуть приводити ще деякі фактори, дія яких також може бути тісно пов'язана з виникаючим порушенням рівня кальцію в клітині. Як відомо, судинний ендотелій є місцем виробки ряду біологічно активних речовин, які мають гормоноподібну дію та відіграють значну роль в регуляції тонуусу судин: ендотелінів, оксиду азоту, простагландинів, причому їх синтез або чутливість до них змінюються при цукровому діабеті [43, 44].

Ендотелін є важливим та сильним вазоконстриктором. Він підрозділяється на три ізоформи (ET₁, ET₂, ET₃), причому домінуючою в ендотеліальних клітинах є ізоформа ендотелін-1, судинно-звужуюча дія якої найбільш визначена. Ендотеліни зв'язуються з двома типами рецепторів. Активація рецепторів 1-го типу (ET_A) викликає вазоконстрикцію (а також бронхоспазм та підсилення секреції альдостерону), в той час як активація рецепторів 2-го типу (ET_B) пов'язана з пригніченням агрегації тромбоцитів та вазорелаксацією. Активація обох типів рецепторів ендотеліну пов'язана з активацією сигнальної системи G-білків. Зв'язуючись з ET_A, ендотеліни через посередництво G-білків активують ФЛ C, це в свою чергу веде до продукції інозитолтрифосфату, мобілізації внутрішньоклітинного Ca²⁺ та транзиторного підвищення його рівня в цитозолі. Одночасно відмічається підвищення рівня ДАГ, активація ФЛ C та відкриття потенціал-керованих кальцієвих каналів у клітині. Крім того, ендотеліни можуть сприяти відкриттю хлорних, натрієвих та калієвих каналів. Таким чином, широкий спектр дії ET може пояснювати різноманітність внутрішньоклітинної сигналізації, що вони обумовлюють [44].

В умовах цукрового діабету сильна судинно-звужуюча дія ендотеліну-1 зберігається, в тому числі на епі- та периневральних судинах, що може вести до зниження ендоневрального кровотоку [45]. Великою групою дослідників було також показано, що лікування антагоністами ETA рецепторів (бозентаном) на протязі 2-х тижнів не впливало на плин крові у недіабетичних щурів, але частково корегувало погіршення кровотоку та проведення нервових імпульсів у діабетичних щурів [46-48]. На підставі цього авторами було висунуте припущення, що діабет викликає підвищення синтезу ендотеліну-1 та (або) чутливості до нього ендоневральних судин. Враховуючий механізм дії ендотеліну, можна також припустити, що виникаючий вазоконстрикторний ефект пов'язаний з підвищенням під його впливом внутрішньоклітинної концентрації Ca²⁺. Слід зазначити, що ці зміни, як вже вказувалось вище, були зареєстровані у щурів з тривалістю діабету 2 тижні. В той же час, повністю не досліджено, чи можуть зміни синтезу ендотеліну або зміна кількості його рецепторів справляти безпосередній вплив на нервові клітини при цукровому

діабеті. Є дані, що його дія на розвиток нервових порушень може бути опосередкованою через ішемію, що виникає внаслідок його підвищеного синтезу та наступним звуженням судин [48]. Припускається, що підвищена ураженість ендотеліальних судин при цукровому діабеті може бути наслідком кількох факторів: підвищеною виробкою локально діючих вазоконстрикторів (ендотеліну-1 та, можливо, ангіотензину-2) одночасно із зниженням виробки оксиду азоту чи чутливості до нього, а також зниженою виробкою простагліцину [48].

Крім ендотелінів, в ендотеліальних клітинах є інший фактор, що має істотне значення для регуляції тону судин - оксид азоту (NO). На сьогоднішній день вважається, що зміни синтезу NO також можуть бути одною з провідних причин розвитку мікроангіопатій та, можливо, нейропатій. Вважається, що при активації поліолового шляху обміну глюкози кофактор NADPH, маючи високу ступінь спорідненості до альдозоредуктази, буде значною мірою використовуватись для перетворення глюкози в сорбітол, конкуруючи з іншими NADPH-потребуючими реакціями. Оскільки NADPH необхідний для утворення NO (за допомогою NO-синтази, що перетворює аргінін в цитрулін та NO), то, згідно з думкою деяких дослідників, активація поліолового шляху обміну глюкози також буде сприяти суттєвому пригніченню утворення NO в ендотеліальних клітинах та підвищеному утворенню вільних радикалів (через конкурентне пригнічення утворення NO-синтази та глутатіон-редуктази). Підвищене утворення вільних радикалів також може сприяти зниженню синтезу оксиду азоту [26,48]. Ці висновки співпадають з результатами досліджень ще ряду авторів, які також відмічали зниження продукції оксиду азоту у відповідь на підвищене утворення вільних радикалів, особливо супероксиду водню та перекису водню [49]. З другого боку, згідно результатів досліджень, проведених у іншій лабораторії, підвищення утворення вільних радикалів може, навпаки, сприяти підвищенню синтезу NO [33]. Ще ряд авторів вказували на підвищення, а не зниження рівня NO в ендотеліальних клітинах при цукровому діабеті [50,51,52]. Тому в літературі зараз обговорюються й інші механізми, через які зміни синтезу NO можуть впливати на плин крові: наприклад, за рахунок зниження активації розчинної гуанілатциклази в гладеньких м'язевих клітинах судин [53], або за рахунок зниження активності Na^+/K^+ -АТФази в ендотеліальних клітинах [54].

Існує думка, що оксид азоту може бути фактором, що поєднує розвиток мікроангіопатій та нейропатій [55]; можливо, що однією з причин такої його ролі може бути зміна рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} . Існує дві форми NO-синтази - Ca^{2+} калмодулін-залежна та Ca^{2+} -незалежна, причому місцем дії першої є нервові та ендотеліальні клітини; тому зміна її активності або синтезу може сприяти порушенню утворення оксиду азоту при цукровому діабеті [44, 55]. Є дані про те, що подовжена витримка ендотеліальних клітин в умовах високого рівня глюкози (44 мМ) підсилює викликане агоністами збільшення внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} та NO, хоча базальний рівень Ca^{2+} залишається незмінним [56, 57]. За думкою цих авторів можливим механізмом таких змін може бути вплив високих концентрацій глюкози на клітини через зміну утворення інозитол-фосфатів [57]. Правда, слід зазначити, що вищезазначені результати були отримані на культурі ендотеліальних клітин в умовах гіперглікемії, а не при середньому дослідженні рівня NO у хворих на цукровий діабет. Посереднім підтвердженням того, що гіперглікемія може сприяти підвищенню утворення NO та бути пов'язана зі зміною рівня Ca^{2+} в клітинах (можливо опосередковано), є той факт, що при діабеті вагітних активується вищезгадувана u^+ -система транспорту аргініну в ендотеліальних клітинах (високоафінна до аргініну Na^+ - та рН-незалежна катіонна система переносу амінокислот) [58], яка у здорових людей стимулюється інсуліном, але може також стимулюватись при активації ПК С [59]. На можливе значення змін активності ПК С для процесів утворення оксиду азоту вказували ще інші автори [29, 60]. Правда, за даними інших дослідників [33], підвищення активності ПК С в ендотеліальних клітинах при високих рівнях глюкози в середовищі не справляло суттєвого впливу на утворення NO.

Останні спостереження показали, що цитокіни та стимульовані ними реакції, що виникають, наприклад, при задавнених процесах неензиматичного глікозування протеїнів при ІЗЦД, можуть також спричиняти утворення Ca^{2+} -калмодулін-незалежної ізоформи NO-синтази в ендотеліальних клітинах [44, 59]. Крім того, показано, що місцем виробки NO можуть бути мітохондрії, а активність мітохондріальної NO-синтази пов'язана з цілісністю мітохондріальної мембрани [61]; проте ці дослідження вимагають додаткових підтверджень.

Сумуючи всі літературні дані щодо синтезу оксиду азоту при цукровому діабеті та його значенні для розвитку мікроангіопатій та нейропатій, слід відзначити, що думки та результати досліджень різних авторів з цього питання дуже різнобіжні, хоча загалом для судинних ускладнень багато авторів відзначає підвищення синтезу NO, в той час як дані щодо нейропатій переважно свідчать про зниження його утворення. Така різнобіжність результатів, отриманих різними дослідниками, може бути обумовлена перемижовуванням змін синтезу NO в залежності від тривалості цукрового діабету та різнохарактерністю впливу на його синтез у різних тканинах як активності переносників аргініну та NO-синтаз, так і рівня Ca^{2+} , калмодуліну та вільних радикалів.

Ще однією групою біологічно-активних речовин, які виробляються ендотеліальними клітинами та можуть мати значення для розвитку мікроангіопатій та нейропатій, є простагландини. Простагландини, так само як простагліклін та тромбоксан, є метаболітами арахідонової кислоти (ендоперекисами), що утворюються за участю ферментного комплексу циклооксигенази. Етапом, лімітуючим синтез простагландинів, є надходження арахідонової кислоти, що виділяється з мембран клітин (точніше з мембранних фосфоліпідів) під впливом фосфоліпази A_2 . Їх виділення підлягає впливу нейромедіаторів, гормонів та інших факторів. Як простагліклін, так і тромбоксан (TXA_2) мають прямо протилежну дію, один судиннопоширюючу (простагліклін), а другий - судиннозвужуючу (тромбоксан); в процесі розвитку мікроангіопатій та нейропатій рівень простаглікліну переважно знижується, а тромбоксану - підвищується [27,35,63].

Загальна зміна синтезу простагландинів при СТЗ-індукованому діабеті, швидше всього, обумовлюється порушенням метаболізму арахідонової кислоти, підсиленням процесів перекисного окислення ліпідів та утворення вільних радикалів [63-65]. У цих же оглядах відмічено, що інгібітори альдозредуктази не тільки пригнічують поліоловий шлях обміну глюкози, але і можуть бути однією з причин підвищення при їх вживанні рівня простагландинів та, як наслідок, рівня кровотоку у нервових волокнах [63]. В своїх роботах ці дослідники вказували, що ішемія може мати стимулюючий вплив на активність фосфоліпази A_2 , а підсилення процесів перекисного окислення ліпідів через генерацію вільних радикалів - сприяти підвищенню рівня циклооксигенази та зниженню активності простагліклін синтази. Ці ж автори відзначили, що порушення метаболізму простагландинів може мати значення для уповільнення швидкості проведення нервового імпульсу по периферичних нервових волокнах, швидше всього через зміну активності Na^+/K^+ -АТФази [63,64,65], що може вказувати на взаємозв'язок між порушенням сорбітолового обміну глюкози та простагландинів, процесами перекисного окислення ліпідів та дисбалансом між рівнем утворення вільних радикалів та їх "скавенджерів" (так званим "оксидативним стресом"). Експериментально значення оксидативного стресу підтверджується тим, що зниження в тканинах токоферолу (знешкоджувача вільних радикалів) веде до розвитку ендоневральної ішемії та розвитку сенсорної нейропатії в раніше здорових нервах та прогресуванню патології при цукровому діабеті [65]. У зв'язку з тим, що процеси утворення вільних радикалів відбуваються і за участю мітохондрій (які є внутрішньоклітинними депо кальцію), то не виключено, що зміни внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію та так званий "оксидативний стрес" можуть бути певним чином взаємопов'язані [65,66].

Підвищення рівня TXA_2 знайдено також у тромбоцитах, де він діє через мобілізацію внутрішньоклітинних запасів Ca^{2+} та зміну рівня цАМФ, що, в свою чергу, опосередковує стимуляцію скоротливих білків [35]. Відповідно, зміна

рівня тромбоксану та, можливо, внутрішньоклітинного Ca^{2+} буде сприяти порушенням процесів згортання крові та, відповідно, підсилювати процеси розвитку діабетичних ангіопатій і, можливо, нейропатій [67].

Цікаво, що до останнього часу вважалось, що різниця у розвитку нейропатій при ІНЦД та ІЗЦД полягає саме у тому, що для ІЗЦД більш характерний розвиток полінейропатій внаслідок метаболічних змін та аутоімунних процесів, в той час як для ІНЦД - внаслідок судинних порушень. Але в останній час було показано, що на нервових клітинах - як периферичних, так і центральних - присутні рецептори до інсуліну. Низкою дослідників встановлено, що у мишей з ІНЦД вже на етапі розвитку інсулінорезистентності та гіперінсулінемії відмічались порушення з боку сенсорної нервової системи [68]. Автори висунули припущення, що саме хронічна гіперінсулінемія та (або) інсулінорезистентність може провокувати розвиток периферичної сенсорної нейропатії внаслідок порушення чутливості рецепторів до гормону (загальна кількість рецепторів до інсуліну за їх даними не змінювалась). Тому не виключено, що порушення секреції інсуліну може мати (в усякому випадку при ІНЦД) безпосереднє значення для розвитку діабетичних сенсорних нейропатій. Наскільки цей висновок правомірний - питання майбутнього.

Підсумки. Таким чином, цукровий діабет супроводжується низкою морфологічних та функціональних змін у капілярах та артеріолах, що ведуть до розвитку діабетичних мікроангіопатій, які, в свою чергу, тісно пов'язані з розвитком інших діабетичних ускладнень - таких як діабетичні нейропатії. Патогенетичні механізми, що сприяють виникненню мікроангіопатій та нейропатій, у багатьох ланках спільні, що може бути однією з причин взаємозв'язку в їх виникненні. Як видно з проведеного літературного аналізу, таких спільних механізмів є декілька: підсилення процесів неензиматичного глікозування білків, підвищення інтенсивності сорбітол-поліолового шляху обміну глюкози та пов'язаних з ним внутрішньоклітинних змін, зміна утворення біологічно активних речовин, підвищення перекисного окислення ліпідів та дисбаланс між рівнем вільних радикалів та їх "скавенджерів", а також зміна внутрішньоклітинного балансу Ca^{2+} . В той же час щодо характеру цих змін у процесі розвитку як мікроангіопатій, так і нейропатій на сьогоднішній день існують протиріччя, а багато з вищезазначених патогенетичних ланок лишаються не до кінця дослідженими. Так, хоча показані певні порушення внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію при розвитку судинної діабетичної патології, повністю їх значення для розвитку мікроангіопатій та нейропатій не досліджено.

Проаналізовані в огляді літературні дані також свідчать про особливо тісний зв'язок між розвитком діабетичних мікроангіопатій та нейропатій, ставлять питання про можливу суттєвість значення першочерговості їх виникнення та кореляції ступеня їх розвитку, а також доцільності подальшого дослідження внутрішньоклітинних механізмів їх розвитку, серед них і внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію.

Література

1. Williamson J.R., Titon R.G., Chang K., et al. Basement membrane abnormalities in diabetes mellitus: relationship to clinical microangiopathy// Diab. Metab. Rev. 1988, 4, 339-370.
2. Hoeven K.H. & Factor S.M. Diabetic heart disease-part II: the clinical and pathological spectrum// Clin. Cardiol. 1989, 12, 667-671.
3. Questerby R. Basement membrane morphology in diabetes mellitus// H. Rifkin, M. Porte (eds). Diabetes mellitus -theory and practice. Elsevier-New York-Amsterdam-London, 1993, 220-233
4. Johnson P.C., Brendel K., Meezan E. Thickened cerebral cortical capillary basement membranes in diabetes// Arch. Pat. Lab. Med. 1982, 12, 2147.
5. Tesfaye S., Malik R., Harris N. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycemc control (insulin neuritis)// Diabetologia. 1996, 39, 329-335.

6. Kazuhiro S., Nishida N., Wada R.J. Effects of aminoguanidin on endoneural vascular abnormalities in experimental diabetic neuropathy// *Diabetes*. 1994, 43, 16A.
7. Tesfaye S., Malik R.A., Ward J.D. Vascular factors in diabetic neuropathy// *Diabetologia*. 1994, 37, 847-854.
8. Malik R.A., Mirrlus D., Sharma A.K. Microvascular and metabolic abnormalities in spontaneously diabetic dog// - N. Hotta, D.A. Greene, I.D. Ward (eds) *Diabetic neuropathy: new concepts and insights*. Elsevier: Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Tokyo, 1995, 271-278.
9. Greene D.A., Sima A.A.F., Albers G.M. *Diabetic Neuropathy* // H. Rifkin, M. Porte (eds) *Diabetes mellitus -theory and practice*. Elsevier, New York -Amsterdam - London, 1993, 710-755.
10. Sima A.A.F., Nathaniel V., Prashar A., et al. Endoneurial microvessels in human diabetic neuropathy: endothelial cell dysjunction and lack of treatment effect by aldose reductase inhibitor// *Diabetes*. 1991, 40, 1090-1099.
11. Sima A.A.F., Nathaniel V., Bril V. et al. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes, and demonstration of axo-glial dysjunction in human diabetic neuropathy// *J. Clin. Invest*. 1988, 81, 349-364.
12. Korthals J.K., Greene M.A., & Dyck P.J.. Intima of epineurial arteriols is increased in diabetes polyneuropathy// *Neurology*. 1988, 38, 1582-1586.
13. Jaap A.J., Shore A.C., Gartside I.B. et al. Increased microvascular permeability in young type I (insulin-dependent) diabetic patients// *Diabetologia*. 1993, 36, 648-652.
14. Shore A.C., Jaap A.J. & Tooke J.E. Capillary pressure in patients with NIDDM// *Diabetes*. 1994, 43, 1198-1202.
15. Yurchenco P.D., Scittny J.C. Molecular architecture of basement membranes// *FASEB J*, 1990, 4, 1577-1590.
16. Roy S., Sala R., Cagliero E et al. Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: phenom with a memory// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990, 87, 404-408.
17. Shimamura H., Spiro R.. Studies on macromolecular components of human glomelurar basement membrane and alterations in diabetes. Decreased levels of heparan sulfate proteglycan and laminin// *Diabetes*. 1987, 36, 374-381.
18. Lorenzi M., Norberg J., Toledo S. High glucose prolongs cell-cycle traversal of cultured human endothelial cells// *Diabetes*. 1987, 36, 1261-1267.
19. Lodish H.G., Kong N. Perturbation of cellular calcium blocks exit of secretory proteins from the rough endoplasmic reticulum // *J. Biol. Chem*. 1990, 265, 10893-10899.
20. Cochen R.. Glucotoxite et mediateurs: oxyde nitrique, acide arachidonoque, l'anion superoxyde// *Therapie*. 1997, 52, 387-388.
21. Charonis A.S., Reger L.A., Dege J.E. et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation // *Diabetes*. 1990, 39, 807-814.
22. Levy J., Gavin J., Sowers J.R. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism// *Amer. J. Med*. 1994, 96, 260-273.
23. Brownlee M.. Advanced products of nonenzymatic glycozylation and the pathogenesis of diabetic complications// H. Rifkin, M. Porte (eds). *Diabetes mellitus - theory and practice*. Elsevier, New York-Amsterdam-London, 1990. 279-291
24. Flesha F., Castello P., Gagliardino J., Rossi J. Structural characterization of the glycation process of the plasma membrane calcium pump// *Annals of the New York Academy of Siences*, 1997, 834, 126-128.
25. Bakillah A., Grigorova-Borsos A.M., Guillot R. et al. Effect of an aldose-reductase inhibitor on

- type IV collagen production by human endothelial cells cultured in high glucose// *Diabetologia*. 1996, 39, №6, 641-648.
26. Sugimoto K., Yagihashi S. In situ localisation of early and advanced glycation products in peripheral nerve of STZ-diabetic rats// *Diabetes*. 1995, 44, (Suppl.1):11A.
 27. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy// *Diabetes Metabolism Rev*. 1995, 11, №3, 193-225.
 28. Paulsson M. The role of Ca²⁺ in the self-aggregation of laminin-nidogen complexes// *J. Biol. Chem*. 1988, 263, 5425-5430.
 29. Chakrabati S., Sima A.A.F., Nakajima T et al. Aldose reductase in BB rat: isolation, immunological identification and localization in the retina and peripheral nerve// *Diabetologia*. 1987, 30, 244-251.
 30. Greene D.A., Stevens M.J. Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy// N. Hotta, D. A. Greene, J. D. Ward (eds). *Diabetic Neuropathy: new concepts and insights*. Elsevier, Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Tokyo, 1995, 37-42.
 31. Wright R.A., Nukada H. Nerve metabolism, physiology and pathology in mature STZ-diabetic rat// N. Hotta, D. A. Green, J. D. Ward *Diabetic neuropathy: new concepts and insights* Elsevier: Amsterdam-New-York-Oxford, 1995, 147-152.
 32. Ishii H., Jirousek M.R., Koya D., et al. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC B inhibitor// *Science*. 1996, 272, 728-731.
 33. Porte D., Schwartz W. Diabetes complications: why is glucose potentially toxic// *Science*. 1996, 272, 699-700.
 34. Sobrevia L., Mann G.E. Dysfunction of the endothelial nitric oxide signalling pathway in diabetes and hyperglycemia// *Exper. Physiol.*, 1997, 82, 424-443
 35. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс. Мир, 1989.
 36. Liu J-P. Protein kinase C and its substrates// *Rev. Mol. & Cell. Endocrinol*. 1995, 116, 1-29.
 37. Levy J., Suzuki Y., Avioli L.V. et al. Plasma membrane phospholipid content in non-insulin-dependent streptozotocin diabetic rats - effects of insulin// *Diabetologia*. 1988, 31, 315-321.
 38. Kim J., Ruschovish E.H., Thomas T.P. et al. Diminished specific activity of cytosolic protein kinase C in sciatic nerve of STZ-diabetic rats and its correction by dietary myo-inositol// *Diabetes*. 1991, 40, 1545-1554.
 39. Kunisaka M., Bursell S-E., Umeda F., et al. Normalization of diacylglycerol-protein kinase C activation by vitamin E in aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to elevated glucose levels// *Diabetes*. 1994, 43, 1469-1477.
 40. Slot J.W., Moxly R., Genze H.J., James D.E. No evidence for expression of the insulin-regulatable glucose transporter in endothelial cells// *Nature*. 1991, 346, 369-371.
 41. Kaizer N., Sasson S., Feener E.P. et al. Differential regulation of glucose transporter and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells// *Diabetes*. 1993, 42, 80-89.
 42. Loike G.D., Cao L., Brett J. et al. Hypoxia induce glucose transporter expression in endothelial cells// *J. Clin. Invest*. 1986, 77, 322-325.
 43. Harik S.I., LaMaunna J.C. Vascular perfusion in blood-brain glucose transport in acute and chronic hyperglycemia// *J. Neurochem*. 1988, 51, 1924-1929.
 44. Green D.A., Stevens M.J. Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy// N. Hotta, D. A. Greene, J. D. Ward. *Diabetic Neuropathy: new con-*

- cepts and insights. Elsevier, Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Tokyo, 1995, 37 - 43.
45. Norman A.W, Litwack G. Hormones. Academic Press, San-Diego-London-Boston-New York-Sydney-Tokyo-Toronto, 1997, 343p..
 46. Zochodne D.W., Ho L.T., Gross P.M. Acute endoneurial ischemia induced by epineurial endothelin in rats sciatic nerve// *Am. J. Physiol.* 1992, 263, H1806-H1810.
 47. Cameron N.E., Cotter M.A., Dines K.S, Maxfield E.K. Pharmacological manipulation and vascular endothelium function in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats: effects on nerve conduction, hypoxic resistance and endoneurial capillarization// *Diabetologia.* 1993, 36, 576-582.
 48. Cameron N.E., Cotter M.A., Dines K.A. et al. Aldose reductase inhibition nerve perfusion, oxygenation and function in STZ-diabetic rats: dose-response consideration and independence from a myoinositol metabolism// *Diabetologia.* 1994, 37, 651-663.
 49. Cameron N.E., Cotter M.A. Mechanisms underlying impaired nerve perfusion and endoneurial oxygenation in experimental diabetes: potential treatment strategies// N. Hotta, D. A. Greene, J. D. Ward (eds) *Diabetic Neuropathy: new concepts and insights.* Elsevier, Amsterdam-Lausanne-New York -Oxford-Tokyo, 1995, 3-16.
 50. Graier M.F., Washer T.S., Lackner L. et al. Exposure to elevated d-glucose concentrations modulated vascular cell vasodilatory response// *Diabetes.* 1993, 42, 1497-1505.
 51. Tilton R.G., Cang K., Hasan K.S. Prevention of diabetic vascular dysfunction by guanidines. Inhibition of nitric oxide synthase versus advanced glycation endproduct formation// *Diabetes.* 1993, 42, 221-232.
 52. Rosen P., Ballhausen T., Stokklauser K. Impairment of endothelium dependent relaxation in the diabetic rat heart. Mechanisms and implications// *Diabet. Res. Clin. Pract.* 1996, 31, S143-155.
 53. Calver A., Collier J., Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes// *J. Clin. Invest.* 1992, 90, 2548-2554.
 54. Kamata K., Miyata N., Kasuya Y. Impairment of endothelin-dependent relaxation and changes in levels of cyclic GMP in aorta from streptozotocin-induced diabetic rats// *Br. J. Pharmacol.* 1979, 97, 614-618.
 55. Gupta S., Sussman I., McArthur C.S. et al. Endothelium-dependent inhibition of Na^+/K^+ ase activity in rabbit aorta by hyperglycemia// *J. Clin. Invest.* 1992, 90, 727-732.
 56. Stevens M.J. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypothesis of diabetic neuropathy// *Diab. Med.* 1995, 12, 292-295.
 57. Washer T.G., Toplae H., Krejs G.L. et al. Intracellular mechanisms involved in d-glucose-mediated amplification of agonist-induced Ca^{2+} response and EDRF formation in vascular endothelium cells// *Diabetes,* 1994, 43, 984-991.
 58. Graier W.R., Simeck S., Kubovetz W.R., Kostner G.M. High d-glucose induced changes in endothelial Ca^{2+} /EDRF signalling are due to generation of superoxide anions//*Diabetes.* 1996, 45, 1368-1395.
 59. Sobrevia L., Nadal A., Yudilevich D.D., Mann G.E. Activation of L-arginine transport (system y^+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin endothelial cells// *J. Physiol.* 1996, 490, 775-781.
 60. Pau M., Wasa M., Lind D.S. et al.. TNF-stimulated arginine transport by human vascular endothelium requires activation of protein kinase C// *Ann. Surgery.* 1995, 221, 590-601.
 61. Greene D.A., Stevens M.J. Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis

of diabetic neuropathy// N. Hotta, D. A. Greene, J. D. Ward (eds). Diabetic neuropathy: new concepts and insights. Elsevier, Amsterdam-Lausanne -New York-Oxford, 1995, 37-42

62. Giulivi C., Poderoso J.J., Boveris A. Production of nitric oxide by mitochondria // J. Biol. Chem. 1998, 273, № 18, 11038-11043
63. Stevens M.J., Feldman E.L., Greene D.A. The aetiology of diabetic neuropathy. The combined roles of metabolic and vascular defects// Diab. Med. 1995, 12, 566-579
64. Lowe P.A. Recent studies on experimental diabetic neuropathy// N. Hotta, D. A. Greene, J.D. Ward (eds). Diabetic Neuropathy, new concepts and insights. Elsevier, Amsterdam - Lausanne-New York - Oxford -Tokyo, 1995, 17-22.
65. Halliwell B., Gutteridge H. Free radicals in biology and medicine. Oxford, Clarendon Press, Oxford, 1985. 323p.
66. Cameron N.E., Cotter M.A., Archbald V. et al. Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats// Diabetologia. 1994, 37, 449-459.
67. Ishii H., Umeda F., Hashimoto T. et al. Increased intracellular calcium mobilisation in platelets from patients with type-2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus// Diabetologia. 1991, 34, 332-336.
68. Delaney C.A., Mouser J.V., Westermann R.A. A role of insulin in small sensory nerve function// N. Hotta, D.A. Greene, J.D. Ward (eds). Diabetic neuropathy: new concepts and insights. Elsevier, Amsterdam-Laussane-New York -Oxford-Tokyo, 1995., 175-182.

Значение кальция в клеточных механизмах развития диабетических ангиопатий.
Костюк Е.П.

*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины,
254 114 Киев, Украина*

В обзоре суммированы результаты исследований последних лет относительно морфологических и внутриклеточных механизмов развития таких осложнений сахарного диабета как диабетические ангиопатии (преимущественно микроангиопатии) и проведено их сравнение с соответствующими механизмами развития диабетических нейропатий. Особое внимание обращено на влияние биологически активных веществ (таких как эндотелины, простагландины, окись азота) и метаболических нарушений (преимущественно обусловленных изменением внутриклеточных путей обмена глюкозы) на изменения внутриклеточного гомеостаза кальция. Проведено анализ вопросов, которые остаются актуальными в разрезе определения взаимосвязи между развитием диабетических микроангиопатий и нейропатий.

The role of changes in calcium homeostasis in the mechanisms of the development of diabetic angiopathy.

Kostyuk Elena

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

The review summarizes recent data about cellular mechanisms of the development of diabetic micro- and macroangiopathies and their connection with alterations in intracellular calcium homeostasis. General morphological characteristics of diabetic microangiopathies, their relation to the incidence of diabetic neuropathies are presented in details. The reasons for pathological thickening of the vascular basal membrane are considered more extensively. Metabolic processes, such as changes in glucose metabolism, nonenzymatic glycosilation, changes in synthesis of biological active substanses (endothelins, nitric oxide, prostaglandins) and the role of oxidative stress which promote the development of diabetic angiopathy are analysed. Pathways through which the changes in intracellular Ca²⁺ level may facilitate the vascular complications of diabetes mellitus (in particular Ca²⁺-dependent enzymes and calcium membrane channels) are described. The main questions which remain important for investigation of the development of diabetic angiopathy and neuropathy are also analysed.

Короткі повідомлення

ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ТЕРМОГРАФІЇ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНИМИ МІКРОАНГІОПАТІЯМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК

А.П. Дуднік

Тернопільська державна медична академія, 282000 Тернопіль

Цукровий діабет є одним з найпоширеніших захворювань ендокринної системи, і його популяційна частота в Україні становить близько 2% [1, 2]. Частою причиною виходу на інвалідність хворих на цукровий діабет є діабетичні ангіопатії, які у більшості випадків визначають життєвий прогноз [3, 4]. Разом із тим на сьогодні не розроблено ранніх діагностичних критеріїв мікроангіопатій, хоча відомо, що наявність порушень у системі мікроциркуляції крові нижніх кінцівок призводить до зміни енергетичного балансу на клітинному рівні, внаслідок чого можлива діагностика доклінічних і ранніх клінічних проявів цукрового діабету за температурними і тепловими ознаками [5].

Інфрачервона термографія - це спосіб дистанційної візуальної реєстрації інфрачервоного випромінювання шкіри, яке зумовлене процесами теплопродукції та теплорадіації тканин у діапазоні електромагнітних хвиль завдовжки 7-14 мкм. Рівень теплового (інфрачервоного) випромінювання залежить від багатьох фізіологічних процесів в організмі, але передусім визначається ступенем кровопостачання і метаболізмом тканини. Дистанційна інфрачервона термографія як метод діагностики має низку незаперечних переваг: абсолютна нешкідливість і відсутність протипоказань, екологічна чистота, висока точність і швидкість дослідження, широкий клініко-діагностичний діапазон.

Тому метою цього дослідження було вивчення диференціально-діагностичних критеріїв розвитку діабетичних мікроангіопатій нижніх кінцівок (ДАНК) за параметрами дистанційної термографії нижніх кінцівок.

Обстежено 48 хворих на інсулінозалежний цукровий діабет (21 жінка та 27 чоловіків) віком від 18 до 69 років з різною тривалістю захворювання (від 1 до 22 років). Крім повного клінічного обстеження, усім хворим у динаміці (до та після лікування) проводили термографію нижніх кінцівок за допомогою тепловізора «Радуга-МТ» за комп'ютеризованою програмою «SIT-INFRA». Підготовка хворого до термографічного дослідження передбачала за добу до обстеження звільнення кінцівок від тугих пов'язок, припинення фізіотерапевтичних процедур і прийому лікарських засобів, які впливають на периферичний кровоплин. Обстеження проводили в положенні хворого на спині. Нижні кінцівки вкладали симетрично (аби запобігти підвищенню температури у вузьких проміжках між кінцівками їх трохи розводили) і фіксували [6]. Через 20 хв адаптації до температури приміщення (20-22°C) проводили оглядову термографію нижніх кінцівок. Розшифровували термограми за стандартизованою методикою [7] з визначенням термотла, градієнта температур, термоасиметрії, симптому «термоампутації».

Значно збільшити вірогідність ранньої діагностики діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет дозволило застосування функціональних тестів, спрямованих на ідентифікацію захворювання за зміною температурного поля у разі селективної дії на ті чи ті системи організму.

У процесі тестування при «холодовій» пробі одну чи обидві кінцівки в тонких (до 300 мкм) поліетиленових пакетах занурювали у воду на 2-3 хв з метою визначення тривалості часу відновлення попереднього рівня температури. Після охолодження тільки однієї кінцівки під дією температурного подразника (тепла чи холоду, в тому числі за локальної дії) спостерігалось збудження відділу нервової системи і в залежності від провідності нервових закінчень (ступеня їх ураження) - відповідна реакція судин на обох ногах.

Діабетичні ангіопатії нижніх кінцівок діагностували за класифікацією А.С. Єфімова [8], у якій враховано наявність характерних клінічних проявів судинної патології, оборотність виявлених змін, а також досягнення лікувального ефекту.

Усі хворі госпіталізовані в стадії декомпенсації (глікемія становила $17,6 \pm 3,2$ ммоль/л, глюкозурия - $4,23 \pm 0,05$ г/л) і отримували загальноприйнятую протидіабетичну терапію в адекватних дозах.

Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб.

На термограмах здорових людей відзначено симетричний розподіл температури на поверхні кінцівок з градієнтом її до $0,4^{\circ}\text{C}$. При цьому у здорових людей виявлено деяке зниження (на $0,2-0,8^{\circ}\text{C}$) температури у ділянці ступнів, гомілковостопних та колінних суглобів, а градієнт температури стегна і пальців не перевищував $2,5^{\circ}\text{C}$. Над гомілками абсолютне значення температури було в межах $32-32,5^{\circ}\text{C}$, в середньому радіаційний фон дорівнював $32,2 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ (табл.). Разом із тим, у здорових людей (контрольна група) в жодному випадку не виявлено «термоампутації» кінцівок. Під час проведення «холодової» проби помічено збільшення температури гомілки на $2,6 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ через 2-3 хв після охолодження та відновлення температури до вихідного рівня протягом 20-25 хв після припинення дослідження. Загалом отримані нами термографічні зображення нижніх кінцівок у здорових людей збігаються з даними інших дослідників [3, 7].

Таблиця. Зміни показників термограми залежно від стадії діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=10)	Стадії ДАНК		
		I (n=14)	II (n=18)	III (n=16)
Середнє радіаційне тло, $^{\circ}\text{C}$	$32,2 \pm 0,3$	$32,0 \pm 0,3$	$28,5 \pm 0,2^*$	$27,6 \pm 0,1^*$
Термоасиметрія	$0,4 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,02^*$	$1,6 \pm 0,02^*$	$1,9 \pm 0,03^*$
Температурний градієнт (гомілка-ступня), $^{\circ}\text{C}$	$2,0 \pm 0,04$	$2,1 \pm 0,05$	$2,4 \pm 0,03^*$	$2,8 \pm 0,06^*$
Симптом "термоампутації"	-	-	n=7 (38,9%)	n=13 (81,3%)

Примітка: * - показник вірогідно відрізняється від контрольного значення

У вихідному стані у всіх обстежених хворих термограми нижніх кінцівок за якісно-кількісними характеристиками помітно відрізнялися від таких контрольної групи. У той же час у всіх випадках ДАНК спостерігалась термоасиметрія інфрачервоного випромінювання нижніх кінцівок. Абсолютне значення температури зон гіпотермії досягало $28,6-31,2^{\circ}\text{C}$. Середнє радіаційне тло гомілок дорівнювало $29,7 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Термоасиметрія гомілок становила $1,7 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Коливання температурного градієнту гомілка-стегно і гомілка-

стопа у цих пацієнтів було в межах від 1,2 до 4,5⁰С. У середньому проксимально-дистальний перепад температур дорівнював 2,6±0,2⁰С. У 14 хворих цієї групи спостерігався симптом «термоампутації» кінцівки на рівні середньої або нижньої третини гомілки, ступні або пальців.

У 14 пацієнтів зареєстровано незначні термографічні зміни (таблиця), тому їм було проведено «холодову» пробу. При цьому виявлено різке зниження температури ступнів на 4-7⁰С та тривале (до 40-90 хв) відновлення її початкового рівня. У цих хворих діагностовано І стадію ДАНК.

Під час аналізу термограм у хворих з ІІ стадією ДАНК (18 пацієнтів) встановлено зниження фоновієї радіаційної температури кінцівок до 28,5±0,2⁰С (від 26,9 до 30,9⁰С). Виявлені зони гіпотермії мали нечіткі контури і поширювались від ступні на усю гомілку або на дві її третини. Термоасиметрія між симетричними ділянками досягала 1,6±0,02⁰С. Коливання температурного градієнту гомілка-стегно і гомілка-ступня у обстежених хворих з функціональною стадією ДАНК було в межах від 1,3 до 3,9⁰С. У середньому проксимально-дистальний перепад температур становив 2,4±0,03⁰С. У 7 (38,9%) хворих діагностували «термоампутацію» на рівні ступні (див. таблицю).

У 16 хворих на ЦД з ІІІ стадією ангиопатії нижніх кінцівок спостерігалось зниження інтенсивності інфрачервоного випромінювання з нечіткими контурами. Така зона гіпотермії локалізувалась у ділянці гомілок і ступенів. Середнє радіаційне тло гомілок становило 27,6±0,1⁰С, коливання абсолютної температури - від 26,6 до 30,7⁰С. Термоасиметрія становила 1,9±0,03⁰С. Коливання температурного градієнту гомілка-стегно, гомілка-ступня у обстежених пацієнтів з органічною стадією ДАНК було у межах від 1,5 до 4,6⁰С. У середньому проксимально-дистальний перепад температур дорівнював 2,8±0,06⁰С. Симптом «термоампутації» спостерігався у 13 хворих (81,3%) на рівні гомілково-ступневого суглоба або нижньої третини гомілки.

Підсумовуючи наведені дані, можна зробити висновок, що параметри термограми нижніх кінцівок є досить інформативними тестами для оцінки клінічного стану у хворих з ДАНК та для діагностики у них синдрому капіляротрофічної недостатності. Для діагностики доклінічної стадії ДАНК доцільно використовувати термографічний «холодовий» тест з визначенням зміни температури досліджуваної ділянки і часом відновлення її до початкового рівня.

Література

1. Маньковский Б.Н. Сахарный диабет и инсульт // Лікар. справа. 1995, №7-8, 78-83.
2. Matsuda A. Gangrene and ulcer of the lower extremities in diabetic patients (Review)// Diabet. Res. Clin. Pract. 1994, Suppl.24, 209-213.
3. Кудрякова С.В., Сунцов Ю.И., Рыжова С.Г. Распространенность осложнений сахарного диабета по данным регистра // Пробл. эндокринологии. 1995, 45, №4, 8-11.
4. Klein H.H., Haring H.N. Pathogenese des Diabetes mellitus Typ I // Internist. 1990, 31, 168-179.
5. Розенфельд Л.Г., Колотилов Н.Н. Дистанционная инфракрасная компьютерная термография // Врач. дело. 1993, №2, 28-30.
6. Шутова В.И. Диагностика и контроль за лечением диабетических ангиопатий методами вычислительной инфракрасной термографии: Автореф. дис. канд. мед. наук. Минск, 1993. 19 с.
7. Розенфельд Л.Г., Терновой Н.К., Сулименко Ю.Н. и др. Основы клинической дистанционной термодиагностики. К.: Здоров'я, 1988, 221 с.
8. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 285 с.

ПІДСУМКИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТИПІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ

Н.Я. Ференсович

Львівський державний медичний університет, 290010 Львів

Одним із провідних завдань, поставлених Сент-Вінцентською декларацією (1989 р.) перед національними програмами первинної медико-санітарної опіки населення, є раннє виявлення та профілактика ендокринних захворювань [1-5]. У цьому контексті активно виконується Українська програма боротьби із ендокринопатіями [1-4]. Нашим завданням було оптимізувати методи діагностики гормональних порушень для цільового обстеження населення, зокрема осіб із чинниками ризику.

Медичні огляди проведено у робітничих колективах (у тому числі й членів їх сімей) в умовах низькоінтенсивної радіоактивності м. Львова. Вивчали функціональний стан циклу Корі та піруватдегідрогеназної системи мітохондрій із застосуванням піруватуричного, піруватемічного та піруватдегідрогеназного тестів [4]. Поглиблений статистичний аналіз досліджень проведено у 293 осіб (138 чоловіків і 155 жінок, вік - від 6 до 68 років).

Всіх обстежених було розподілено на 5 груп залежно від стану гормональної регуляції вуглеводного обміну, з урахуванням таких параметрів: 1) піруватдегідрогеназної нормотолерантності; 2) піруватдегідрогеназної гіпертолерантності; 3) контрінсулярної недостатності; 4) піруватдегідрогеназної гіпотолерантності; 5) синдрому піровиноградного діабету.

Піруватдегідрогеназну нормотолерантність діагностовано у 175 (59,73%) практично здорових людей (табл.1): $n=175$, межі коливань піруватдегідрогеназної (ПДГ) активності капілярної крові на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту - 9,80-16,30 мккат/л, $M \pm m - 13,05 \pm 0,092$ мккат/л.

Критерії ПДГ-гіпертолерантності: $n=11$, межі коливань ПДГ-активності капілярної крові - 17,47-26,60 мккат/л, $M \pm m - 22,04 \pm 0,91$ мккат/л.

Контрінсулярну недостатність (відносний гіперінсулінізм) діагностовано в 11 осіб. Її критеріями була низька ПДГ-активність капілярної крові у межах 2,03-9,14 мккат/л, $M \pm m - 5,59 \pm 0,7$ мккат/л. Вона асоціювалась із низьким рівнем пірувату капілярної крові: $n=11$, межі коливань - 45-68 мкмоль/л, $M \pm m - 56,5 \pm 2,30$ мкмоль/л.

ПДГ-гіпотолерантність виявлено у 78 осіб. Її критеріями була низька ПДГ-активність капілярної крові у межах 3,4-9,4 мккат/л, $M \pm m - 6,4 \pm 1,21$ мккат/л.

Синдром піровиноградного діабету (потенційне порушення толерантності до глюкози) діагностовано у 18 осіб. Він характеризувався низькою ПДГ-активністю капілярної крові у межах 3,4-8,5 мккат/л, $M \pm m - 5,95 \pm 0,41$ мккат/л, що асоціювалась із підвищеним рівнем пірувату в крові (межі коливань - 159-227 мкмоль/л, $M \pm m - 193 \pm 5,53$ мкмоль/л).

Математичний аналіз стану кореляції показників фізіологічної активності циклу Корі та піруватдегідрогеназної системи мітохондрій наведено у табл.2.

$$r = \frac{(141 \cdot 141) - (34 \cdot 34)}{\sqrt{(141 + 34) \cdot (141 + 34) \cdot (141 + 34) \cdot (141 + 34)}} = 0,61;$$

$$z = 0,71; m_z = \frac{1}{\sqrt{175 - 3}} = 0,076; t = 9,34; P < 0,001.$$

Варіаційний аналіз засвідчив, що у фізіологічних умовах функціональний стан β -клітин острівців підшлункової залози відповідає тісним кореляційним зв'язкам гліколізу, глюконеогенезу та піруват-дегідрогеназної системи мітохондрій ($P < 0,001$).

Таблиця 1. Критерії діагностики стану вуглеводного обміну

Стан вуглеводного обміну	n	Показники вуглеводного обміну на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту				Частота у загальній популяції, %
		ПДГ-активність, мккат/л	Рівень пірувату, ммоль/л	Рівень глюкози, ммоль/л	Дво-годинна α -кетонурія, мг	
ПДГ-нормотолерантність, урівноважена із циклом Корі	141	10-16	91-136	3,4-5,6	<18,	48,12
ПДГ-нормотолерантність, асоційована із контрінсулярною недостатністю	2	10-11	<91	<3,4	<18	0,68
ПДГ-нормотолерантність, асоційована із гіперінсулінізмом	8	12-16	<91	<3,4	<18	2,73
ПДГ-нормотолерантність, асоційована із інсулінорезистентністю	7	10-15	>136	>7,8	<18	2,39
ПДГ-нормотолерантність із V_1 -вітамінною недостатністю	17	10-15	>91	<5,6	>18	5,80
ПДГ-гіпертолерантність, урівноважена із циклом Корі	7	>16	91-136	<5,6	<18	2,39
ПДГ-гіпертолерантність, асоційована із гіперінсулінізмом	2	>16	<91	<5,6	<18	0,68
ПДГ-гіпертолерантність, асоційована із інсулінорезистентністю	2	>15	>136	>7,8	<18	0,68
Контрінсулярна недостатність	11	<10	<91	<3,4	<18	3,76
ПДГ-гіпотолерантність компенсована	64	<10	91-136	<5,6	<18	21,84
ПДГ-гіпотолерантність із V_1 -вітамінною недостатністю	14	<10	91-136	<5,6	>18	4,78
Піровиноградний діабет компенсований	14	<10	>136	<6,7	<18	4,78
Піровиноградний (мітохондріальний) діабет із V_1 -вітамінною недостатністю	4	<10	>136	<6,7	>18	1,37

Таблиця 2. Показники кореляції функціональних станів циклу Корі та піруватдегідрогеназної системи мітохондрій у практично здорових людей (n = 175)

Показники альтернативної мінливості відношення циклу Корі до фізіологічного стану піруватдегідрогеназної системи мітохондрій	Стан інтеграції фізіологічних станів циклу Корі та піруватдегідрогеназної системи мітохондрій	
	наявність інтеграції, n	відсутність інтеграції, n
Відсутність мінливості	141	34
Наявність мінливості	34	141

Вірогідність показників вуглеводного обміну за піруватдегідрогеназним тестом, що характеризують фізіологічний стан організму, підтверджується даними варіаційної статистики. Так, для побудови нормального розподілу варіант піруватдегідрогеназної активності капілярної крові на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту у практично здорових людей (n=175) класифіковано відповідні величини у межах 9,80-16,30 мккат/л (табл.3).

Як свідчать дані табл.3, крива нормального розподілу варіант піруватдегідрогеназної активності капілярної крові охоплює величини (n=118) у межах 11,01-15,00 мккат/л: $M=13,0$ мккат/л, $3\sigma=2,4$ мккат/л, $m=0,074$ мккат/л, $P<0,05$.

Виконаний статистичний аналіз вказує на те, що за розмахом піруватдегідрогеназної активності капілярної крові на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту у практично здорових людей можна виділити три варіанти фізіологічного стану гормональної регуляції вуглеводного обміну: урівноважений стан, стан підвищеної збудливості і стан пониженої збудливості (табл.4).

Таблиця 3. Показники для побудови кривої нормального розподілу варіант піруватдегідрогеназної активності капілярної крові на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту у здорових людей (n =175)

Показники ПДГ-активності капілярної крові, n ккат/л							
9,01-10,00	10,01-11,00	11,01-12,00	12,01-13,00	13,01-14,00	14,01-15,00	15,01-16,00	16,01-17,00
Кількість осіб							
1	35	7	54	45	12	15	6

Таблиця 4. Фізіологічні варіанти піруватдегідрогеназної нормотолерантності

Варіанти фізіологічного стану горм ональної регуляції вуглеводного обмі ну	Показники ПДГ-активності капілярної крові на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту, n ккат/л	Частота у загальній популяції, %
Урівноважений стан	11,01-15,00 (13±0,07)	40,27
Стан підвищеної збудливості	15,01-16,30 (15,6±0,08)	7,17
Стан пониженої збудливості	9,80-11,00 (10,4±0,05)	12,29

Висновки

1. У практично здорових людей, які не мають факторів ризику щодо розвитку цукрового діабету, виявлено кореляцію між показниками фізіологічного стану циклу Корі та піруватдегідрогеназної системи мітохондрій.

2. Частота піруватдегідрогеназної нормотолерантності у загальній популяції становить 59,73%.

3. Інсулінорезистентність (переддіабетичний стан 2-го типу) спостерігається у 2,39% практично здорових людей.

4. У 5,8% населення Ві-вітамінна недостатність асоціюється із нормальною толерантністю організму до глюкози.

Література

1. Ефимов А.С., Бездробний Ю.В., Зубкова С.Т. и др. Патогенез, инсулинонезависимого сахарного диабета II типа и методы его лечения // Журн. АМН України. 1996, №1, 34-48.
2. Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету та його ускладнень в регіоні Українських Карпат: Автореф. дис. док. мед. наук. К., 1997.
3. Тронько М.Д., Кравченко В.І. Епідеміологія цукрового діабету в Україні // Діабет і життя. 1997, №1, 8-10.
4. Томашевський Я.І., Томашевська О.Я. Основи профілактичної діабетології. Львів: НТШ, 1992. 128 с.
5. Prevention of diabetes mellitus. Report of WHO Study Group. WHO Technical Report Series 844/ Geneva: WHO, 1994. 100 p.

Клінічні лекції

ЕВОЛЮЦІЯ ДІЄТОТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

А.С. Єфімов, Н.А. Скробонська

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

Дієтотерапія - перший і традиційний метод лікування цукрового діабету, який застосовується протягом понад два століття. Вона і сьогодні є основою лікування будь-якої форми захворювання [1].

Тривалий час до відкриття інсуліну різні варіанти дієт були їдиним лікувальним засобом, який дозволяв хоча б трохи продовжити життя хворих. Основною метою цих дієт була лише ліквідація гіперглікемії і глюкозурії. Діабетологи надавали першочергового значення дієті ще в ті часи, коли про сутність цукрового діабету було відомо дуже мало. Наприкінці XVIII - на початку XIX сторіччя Dobson і Schewrel було доведено, що глюкозурія при цукровому діабеті зумовлюється високим вмістом глюкози в крові.

У 1796 р. Rollo вперше запропонував обмежити енергетичну цінність раціону за рахунок вуглеводів. Пізніше почали зменшувати й кількість білків до 30 г і менше. Талановитий французький лікар Bouchardat звернув увагу на те, що при облозі Парижу під час франко-прусської війни, коли населення практично голодувало, хворі на цукровий діабет почували себе краще. Це спостереження дозволило йому рекомендувати хворим «їсти якомога менше». Він увів «голодні» і «овочеві» розвантажувальні дні, заміняв частину вуглеводів жирами. Особливою популярністю «голодні» дієти користувалися в США, їх пропагували Allen і Joslin. Під час «голодних» днів хворі отримували переважно овочі, які містили 5-8% вуглеводів і рослинні білки. За такої дієти у більшості хворих зникали ацидоз, гіперглікемія і глюкозурія. Але при цьому вони різко виснажувались, часто гинули від різних інфекцій і туберкульозу.

У Європі ці дієти були не такі популярні, частіше користувалися «жировими» дієтами, які були розроблені Petren. У 1910-1911 рр. він лікував хворих за допомогою 2 «голодних» днів, які чергувалися з декількома днями «жирової» дієти. «Жирова» дієта складалася із вершкового масла, сала (не менше 200 і не більше 250 г, лише у окремих хворих - 300 г) і овочів (на добу 1 кг свіжої або кислої капусти, бобових, салатів, а також деяких фруктів і ягід). Такі курси лікування тривали навіть кілька місяців. На той час було доведено, що ацидоз зменшується у разі споживання 175-200 г жиру, за більшої або меншої його кількості він збільшується.

У США «жирова» дієта була розроблена Newburg і Marsch (1920-1925 рр.). Автори вважали, що азотистий баланс зберігається за вживання лише 20-25 г білка. Лікування «жировими» дієтами сприяло зниженню глікемії і глюкозурії, ліквідувало ацидоз. Однак більшість хворих не витримувала такої дієти, у багатьох розвивалися розлади функції органів травлення, особливо погано переносили її хворі літнього віку.

На противагу «жировим» дієтам Falta у 1920 р. запропонував багаті на вуглеводи дієти, зокрема «борошняно-фруктові» дні - комбінацію різних зернових (хліб, пшоно, вівсяне борошно, рис, пшеничні крупи), картоплі, фруктів і овочів з невеликими добавками яєць і вершків. Такі дні чергувалися з 3 тільки «овочевими» днями, іноді хворі отримували невелику кількість м'яса.

Досвід засвідчив малу ефективність таких дієт, неможливість дотримуватись їх тривалий час. Так, тривалість життя хворих на цукровий діабет у 1894-1914 рр. становила 4,9 роки, у 1914-1925 рр. вона збільшилася лише до 6,1 року [2].

Головним недоліком названих дієтичних режимів була їх нефізіологічність. Відкриття і впровадження в клінічну практику інсуліну докорінно змінило можливості лікування хворих, з'явилися підстави для наближення дієт хворих на цукровий діабет до раціону здорових осіб. Перші спроби було зроблено у 1926 р. Porges і Adlersberg у Австрії, а також Sansun із співробітниками і Geglin у Америці. Ці автори збільшили в раціонах хворих кількість вуглеводів і білків і зменшили кількість жирів, однак енергетична цінність таких дієт залишалася меншою за нормальну. Діабетологи керувалися принципом «їсти якомога менше» і «20 калорій на 1 кг маси тіла на добу», що стримувало запровадження фізіологічних дієт. Це впливало на ефективність лікування: середня тривалість життя хворих у 1922-1925 рр. становила лише 7,7 роки, а у 1926-1929 рр. - 8,4.

У 1936-1937 рр. на засіданнях Американського медичного товариства і Асоціації діабетологів, а також Німецького товариства внутрішньої медицини було визначено потребу збільшити кількість вуглеводів у дієті хворих і наблизити їх харчування до фізіологічних норм. На той час було поставлено завдання відновити і підтримати працездатність у хворих, наблизити їх діяльність до нормальної, створити умови для росту і розвитку дітей.

У нашій країні розробкою і впровадженням у клінічну практику фізіологічних дієт займалися у Харкові відомі вчені С.Г. Генес і О.Я. Резницька. У 1939р. вперше в країні вони запропонували для хворих дієтичні раціони з нормальною кількістю вуглеводів, білків і жирів, які враховували вид трудової діяльності. З того часу дієтотерапія цукрового діабету стала фізіологічною. Основними принципами дієтотерапії цукрового діабету на сучасному етапі є такі:

1. Фізіологічно збалансоване співвідношення основних інгредієнтів харчового раціону: вуглеводів (50-60%), жирів (25-30%) і білків (15-20%). Воно сприяє усуненню гіперглікемії і зведенню до мінімуму ризику розвитку гіпоглікемії.
2. Розрахунок енергетичної цінності добового раціону з урахуванням статі, віку, енерговитрат конкретного хворого і маси тіла, котру цей хворий повинен мати в нормі (так звана ідеальна маса тіла).
3. Досягнення і підтримка, у міру можливості, нормальної маси тіла, профілактика ожиріння протягом усього життя хворого.
4. Вилучення з раціону або різке обмеження кількості рафінованих вуглеводів, які легко засвоюються, обмеження багатих на вуглеводи продуктів з відносно рівномірним розподілом вуглеводів між прийомами їжі.
5. Стабільний режим харчування малими дозами (5-6 разів на добу) за певного ізокалорійного розподілу енергетичної цінності харчового раціону відповідно до режиму праці й характеру терапії, спрямованої на зниження рівня цукру в крові.
6. Введення вітамінізованих і ліпотропних продуктів. Урахування супутніх захворювань і характеру діабетичних ангіопатій та інших ускладнень цукрового діабету.

Корінні зміни, що сталися в останнє десятиріччя у лікуванні цукрового діабету особливо інсулінозалежного, дозволили до цих основних принципів додати урахування емоційного і соціального аспекту харчування [3]. Насамперед це пов'язано з намаганням діабетологів підняти якість життя хворого і

реалізувати принцип: «Дієта для хворого на цукровий діабет, а не хворий для дієти».

Прогрес у методах інсулінотерапії, система навчання хворих дозволили діабетологам, переважно розвинутих країн, дещо пом'якшити основні принципи дієтотерапії інсулінозалежного діабету (збалансованість за енергетичною цінністю, щоденна ізокалорійність, багаторазове харчування малими дозами, обмеження вмісту жирів і вуглеводів, що легко засвоюються) і запропонувати хворим так звану лібералізовану дієту [4]. Сучасні дієти стали прийнятними для хворого, нарешті дієта перестала бути фікцією, особливо в амбулаторних умовах [5].

Основні принципи сучасної лібералізованої дієти:

а) еукалорійне, змішане харчування з досить багатим на вуглеводи (55% від загальної енергетичної цінності) і рослинні волокна раціоном, який дозволяє підтримувати близьку до нормальної масу тіла;

б) приблизна оцінка кількості вуглеводів, які впливають на рівень глюкози в крові, за допомогою відповідних розрахунків (з адекватною дозою інсуліну), дозвіл вживати різні види вуглеводів, навіть такі, що легко засвоюються (не більше 45-50 г на добу);

в) обмеження кількості жирів для хворих на інсулінозалежний діабет з надмірною масою тіла.

Таким чином, лібералізована дієта не є тотальною безконтрольному харчуванню і можлива лише у поєднанні з самоконтролем глікемії та глюкозурії і адекватним дозуванням інтенсифікованої інсулінотерапії [4]. Суттєвою відмінною дієтичних принципів лібералізованої дієти від традиційних уявлень є ставлення до вуглеводів, які легко засвоюються.

За всіх переваг такої дієти - і соціальних, і емоційних - навіть її прихильники відзначають підвищення добової дози інсуліну на її тлі і добавку маси тіла (до 4,5 кг за рік), що не завжди бажано [5].

На жаль, треба зазначити, що у переважній більшості хворих нашої країни дієта завжди була і залишається...лібералізованою... через побутові й соціальні умови, всупереч зусиллям ендокринологів. Принципи традиційної дієтотерапії для основної маси хворих залишаються тим ідеалом, до якого треба прагнути, розповсюджуючи і впроваджуючи у практику методи навчання і самоконтролю. Наші заклади охорони здоров'я і соціальної служби не мають достатніх можливостей для забезпечення хворих інтенсивною інсулінотерапією, відповідним нутрієнтним складом дієти. Тому пропаганда лібералізованої дієти в наших умовах передчасна.

Ми солідарні з авторами, які вважають, що «оскільки сучасна замісна терапія не в змозі повністю компенсувати інсулінову недостатність, модуляція дієтичного режиму залишається тим головним компонентом лікування, який компенсує тією чи тією мірою недосконалість сучасної замісної терапії» [5].

Чіткі уявлення про патогенез інсулінозалежного і інсуліноnezалежного цукрового діабету дозволили сформулювати основні принципи дієтотерапії обох типів. Головні принципи дієтотерапії інсулінозалежного діабету наведені нами вище. До них треба додати урахування додаткового фізичного навантаження, котрому повинен передувати обов'язковий додатковий прийом вуглеводів для профілактики гіпоглікемії.

Інсуліноnezалежний діабет у більшості хворих пов'язаний з ожирінням. Кардинальним аспектом дієтотерапії цього типу є нормалізація або, в крайньому разі, зменшення маси тіла, тобто обмеження енергетичної цінності раціону. У цих пацієнтів немає крайньої потреби у фіксованому

прийомі їжі малими порціями, особливо, якщо вони не отримують препарати, що знижують рівень цукру в крові. Окрім обмеження вмісту вуглеводів, суттєве значення набуває обмеження кількості жирів [6]. Відповідно до вказаних принципів основними показниками, які дозволяють спланувати добовий раціон хворого, є маса тіла і характер праці з поправками на стать і вік.

Відомо, що людський організм витрачає за добу в стані спокою 20-25 ккал (85-105 кДж) на 1 кг маси тіла, при легкій праці - 25-30 (105-125 кДж), при праці середньої важкості, а також при розумовій праці - 30-35 (125-145 кДж), при важкій - 35-40 (145-165 кДж). Добову енергетичну цінність раціону розраховують так: показник відповідних енерготрат множать на ідеальну масу тіла (кг), яку визначають за допомогою спеціальних таблиць або формул. Потрібну кількість окремих інгредієнтів харчового раціону розраховують відповідно до процентного вмісту кожного. Орієнтовно добову потребу в основних компонентах харчування можна розрахувати також, виходячи із нормативів. Хворий на цукровий діабет потребує такої кількості вуглеводів, жирів і білків на 1 кг маси тіла: відповідно 4,5-5 г (у разі ожиріння - 2,2-2,5 г); 0,75-1,5 г (у похилому віці - 0,75-1 г); 1-1,5 г (для дітей і жінок, які годують груддю, - 2,5-4 г на 1 кг маси тіла). В середньому добова енергетична цінність раціону хворих на діабет коливається від 8374-9211 кДж (2000-2200 ккал) до 10467-12560 кДж (2500-3000 ккал) для осіб з нормальною масою тіла. У разі ожиріння вона знижується до 5024-5860 кДж (1200-1400 ккал) і навіть 3349-2931 кДж (800-700 ккал).

Кардинальним питанням дієтотерапії завжди було визначення вмісту і якості вуглеводів у добовому раціоні хворого. Дослідження останніх десятиріч засвідчили, що підвищення вмісту вуглеводів у раціоні до 50-60% у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет сприяє компенсації порушених показників, ліквідує гіпоглікемію і запобігає розвитку кетозу і кетоацидозу, при інсулінонезалежному діабеті підвищуються чутливість тканин до інсуліну і швидкість утилізації глюкози, знижуються гіперінсулінемія і резистентність жирової тканини до інсуліну.

Приблизний добовий набір продуктів харчування, які містять необхідну кількість вуглеводів: хліба - 150-250 г, круп - близько 60 г, картоплі - 150-300 г, інших овочів - 600 г, фруктів і ягід 300-400 г, кисломолочних продуктів - 0,5 л.

Головною особливістю дієти хворого на цукровий діабет є обмеження вмісту рафінованих цукрів і продуктів, до складу яких вони входять, а також поліцукрів (крохмалу), вуглеводів, які швидко засвоюються. Вид, склад і кількість вуглеводів у раціоні визначають значною мірою ступінь глікемії. Однак посталіментарна (постпрандіальна) глікемія залежить також від вмісту у продуктах харчових волокон, білків, жирів, а також способу приготування їжі, фізичної форми продуктів, швидкості поглинання їжі [7]. Для оцінки впливу їжі на посталіментарну глікемію з урахуванням різнобічних додаткових чинників Дженкансон запропонував додатково характеризувати продукти, які містять однаково кількості вуглеводів за так званим глікемічним індексом. Він відображує ступінь підвищення посталіментарної глікемії для певного продукту порівняно з глюкозою (або іншим продуктом, який обраний за стандарт, наприклад, білий хліб). Глікемічний індекс є відношенням площин під посталіментарною глікемічною кривою продукту, який перевіряється, до площини під глікемічною кривою для глюкози або білого хліба [8]. З огляду на це перевагу слід надавати крупам і хлібу, що багаті на клітковину і пектинові речовини, які сповільнюють процеси всмоктування вуглеводів, знижують

рівень посталіментарної глікемії. До них належать такі крупи, як вівсяна, гречана, а також перлова, кукурудзяна, пшоно. Включення в раціон хліба з борошна грубого помелу, особливо в поєднанні з іншими продуктами, які погано засвоюються, сприяє зменшенню концентрації глюкози у крові. Крупи з малим вмістом клітковини, харчових волокон, що багаті на поліцукри (манні крупи), а також вироби з борошна вищого гатунку (білий хліб) належать до групи «незахищених» продуктів, легко і швидко засвоюються, їх кількість треба обмежувати. Дослідження за допомогою глікемічного індексу дозволили реабілітувати такі багаті на вуглеводи продукти, як макаронні вироби, рис [7]. Невисокий глікемічний індекс макаронних виробів зумовлений, цілком імовірно, додаванням ячного білка, який сповільнює процес всмоктування і розщеплення вуглеводів. Рис же не тільки містить харчові волокна, але й у процесі варіння утворює специфічну муцинозну масу, яка обволікає внутрішню поверхню шлунка і гальмує всмоктування.

Кількість багатих на вуглеводи овочів (буряки, морква) обмежують до 300 г на добу, в той час як овочі, що бідні на вуглеводи (капуста, салата, огірки, редиска та ін.) вживають у будь-якій кількості. Раціон хворих повинен містити велику кількість овочів, зелені, особливо у весняно-літній період. До раціону хворих слід включати нетрадиційні овочі, які мають цілющі властивості. Так, топінамбур (земляна груша) багатий на інулін, якому властиві цукропонижуючі якості. Завдяки високому вмісту в бульбах цього овочу калію, заліза, кремнію і цинку він позитивно впливає на іонний склад при цукровому діабеті. Топінамбур здавна застосовувався у народній медицині. Приємні смакові якості, можливість використання в сирому і вареному вигляді дозволяють рекомендувати його в кількості до 200-300 г на добу, вживати замість картоплі. Наш досвід використання топінамбуру свідчить про позитивний вплив його на метаболізм при цукровому діабеті. На основі топінамбуру створено дієтичні лікувальні продукти і харчові добавки.

Останнім часом у дієтотерапії хворих на цукровий діабет широко використовують добавки у вигляді харчових волокон, котрі не зазнають впливу травних ферментів і не абсорбуються у травному каналі. Вони адсорбують моноцукри, холестерин, жирні кислоти у кишечнику, сприяють виведенню їх із організму, активізують діяльність органів травлення. Харчові волокна позитивно впливають на перебіг цукрового діабету, поліпшують вуглеводний і ліпідний обмін. Їх доцільно використовувати для харчування хворих з ожирінням. Харчові волокна діляться на водорозчинні (пектин, гумі, геміцелюлоза, метилцелюлоза, камеді, слизи) і водонерозчинні (лігнін, целюлоза). Перші сповільнюють евакуацію їжі із шлунку, вони сорбують і обволікують харчові речовини, знижуючи доступ до них ферментів травлення. Ефект водонерозчинних волокон зумовлений переважно прискоренням проходження їжі через травний канал, сповільненням гідролізу крохмалю, через що сповільнюється надходження глюкози у кров.

Харчові волокна містяться переважно у зернових, овочах, фруктах, формують їх клітинні стінки. Добова доза харчових волокон становить 25-40 г на добу - залежно від витривалості. До побічних ефектів харчових волокон належать метеоризм, іноді нудота. Крім того, харчові волокна можуть сорбувати вітаміни, мікроелементи, інші компоненти.

Як харчові волокна використовують висівки (до 30 г на добу), препарат «Гуарем», який містить волокна, що утворюють гель, хьюарову смолу. Багато харчових волокон містять пшеничні і житні висівки, житній хліб, дієтичні сорти хліба, вівсяні крупи, квасоля, горох. На пектини багаті яблука, вишні, смородина, капуста, морква, буряки.

Фрукти і овочі обов'язкові в раціоні хворих (до 400 г на добу), крім тих, котрі містять багато глюкози (виноград, дині, груші, солодкі сливи, абрикоси, банани, фініки, а також родзинки, курага). Фрукти, як і овочі, забезпечують організм вітамінами. Переважно це яблука, кавуни, цитрусові, ягоди, лимони, гранати, журавлина, брусниця, зелений агрус.

Дозволяються консервовані плоди і ягоди, соки, компоти, варення, джеми спеціального приготування (без цукру). Хворим на цукровий діабет корисні відвари і настій плодів шипшини, чорниці, чорної смородини, горобини. Мед містить багато фруктози, яка всмоктується у 2 рази повільніше ніж глюкоза. Тому його рекомендують хворим із стабільним перебігом захворювання у стадії компенсації (до 1-2 чайних ложок на добу).

Потреба у білках (в середньому 90-100 г на добу) задовольняється прийомом 200-300 г риби або нежирних сортів м'яса, 1-2 яєць, 150-200 г нежирного сиру, 0,5 л молочних продуктів (за 2-3 прийоми). Добова потреба у білках, особливо для хворих молодого віку, повинна не менше як на 50% забезпечуватися продуктами тваринного походження, які містять незамінні амінокислоти. Жири і білки сповільнюють всмоктування вуглеводів, тому лактоза, що міститься в молоці, повільніше підвищує рівень цукру в крові. Нерідкі молочні продукти (сир) практично його не підвищують. У поєднанні з білками і жирами продукти з крохмалем і фрукти всмоктуються повільніше. Тому доцільно вживати поєднання таких харчів, особливо у додаткові прийоми їжі (фрукти, печиво, хліб з сиром). Добова потреба у жирах складає 80-100 г (20 г вершкового масла і 25-30 г олії; решту жиру хворий отримує з м'ясними і молочними продуктами). Жири є основним атерогенним чинником, тому у харчовому раціоні хворих слід перевагу надавати оліям, які багаті на поліненасичені жирні кислоти. Олії повинні складати не менше 1/3 потреби в жирах для молодих і до 2/3 - для пацієнтів похилого віку. Корисний при цукровому діабеті і риб'ячий жир.

Введення у раціон поліенових жирних кислот, які містяться у риб'ячому жирі, морській рибі, сприяє нормалізації ліпідного обміну. Основний ефект подібних раціонів, збагачених поліненасиченими жирними кислотами, пов'язаний з їх впливом на ліпідний склад мембран клітин, на систему ейкозаноїдів, особливо на синтез простагліцину і тромбоксану, які впливають на систему мікроциркуляції. Використання натуральних продуктів, які можуть сприяти нормалізації метаболізму і мікроциркуляції, виявляється дуже перспективним. Хворих на цукровий діабет, приречених десятиріччями отримувати різні препарати, арсенал яких з роками зростає, слід застерігати від немотивованого прийому ліків і, якщо це можливо, намагатися коригувати обмін речовин за допомогою дієти.

Враховуючи вплив на ліпідний обмін, синтез ейкозаноїдів, при цукровому діабеті доцільно використовувати дієти з підвищеним вмістом ейкозапентаєнової кислоти лінолевої серії, а також докозагексаєнової кислоти, оскільки тромбоксан А₂ синтезується із ейкозапентаєнової кислоти і не має проагрегаційних властивостей, а простагліцин третьої серії сприяє розширенню судин [10]. Дані багаторічних епідеміологічних досліджень серед ескімосів, які вживають продукти, багаті на ейкозапентаєнову кислоту лінолевої серії, свідчать про незначну кількість хворих з серцево-судинною патологією серед обстежених груп населення. Серія експериментальних досліджень засвідчила захисний ефект докозагексаєнової і, особливо, ейкозагексаєнової кислот від шкідливого впливу на судинну стінку ендогенних чинників.

Правильне харчування є важливим елементом вторинної профілактики

при цукровому діабеті. Хворі не повинні їсти жирного, концентрованих бульонів, які містять багато екстрактивних речовин. Добова кількість холестерину не повинна перевищувати 300 мг.

Хворим на цукровий діабет дозволяється помірно вживання кави, чаю, різних приправ, якщо немає супутніх захворювань.

Замість солодошів хворим рекомендують сорбіт і ксиліт (добова доза - 30-50 г, за 2-3 прийоми). Їх енергетична цінність становить 14,7 кДж/г (3,5 ккал/г) і 15,3 кДж/г (3,67 ккал/г) відповідно. Ксиліт і сорбіт мають жовчогінні і послабні властивості, в пропонованих кількостях вони нешкідливі, у разі передозування можлива осмотична діарея.

Фруктоза дозволяється в кількості до 50 г на добу хворим на компенсований цукровий діабет за схильності до гіпоглікемії. Необмежене вживання фруктози супроводжується гіперглікемією, розвитком декомпенсації. Фруктоза повільно фосфорилується і не зумовлює стимуляції секреції інсуліну, однак підвищує чутливість β -клітин до глюкози і вимагає додаткової секреції інсуліну. Крім того, є повідомлення про несприятливий вплив фруктози на обмін ліпідів і про те, що вона швидше, ніж глюкоза, глікозилює білки. Через це її не слід широко рекомендувати хворим. Всі названі традиційні замінники цукру мають енергетичну цінність, що треба враховувати.

Тепер широко розповсюджені штучні цукрозамінники - сахарин, аспартам, циклолат. Сахарин давно відомий як замінник цукру (1 г сахарину за солодкістю відповідає 450 г цукру). Свого часу його широко використовували, але у 1977 р. в експерименті було доведено, що він сприяє розвитку раку сечового міхура у щурів. З часом Американська медична асоціація реабілітувала цей препарат і довела, що він не шкодить здоров'ю людини. Хворі, у яких не уражені печінка і нирки, можуть вживати сахарин до 150 мг на добу. Сахарин розчиняють у воді і додають до готових страв, бо під час кипіння він надає страві гіркої смаку. Перспективним є замінник цукру аспартам. Його отримують хімічним синтезом із амінокислот α -фенілаланіну і α -аспарагіну. Аспартам у 200 разів солодший за сахарозу, тому використовують його в мізерній кількості (до 40 мг на 1 кг маси тіла), що практично не впливає на енергетичну цінність їжі. Позитивно впливає аспартам при карієсі. Він відомий під назвами «Сладекс», «Дульцімет», «Сластилін».

В останні роки з'явилися нові види замінників цукру (циклолат, стевіазид і ін.). У продажу є імпортовані комбіновані замінники цукру, зокрема, цюклі (фірма Берлін-Хемі, Німеччина). Їх випускають у розчині і таблетках (10 крапель розчину або 1 таблетка, містить 40 мг циклолату і 4 мг сахарину, харчову соду і винну або сорбінову кислоту). Названа доза відповідає за солодкістю 1 чайній ложці цукру (5 г). Цюклі стійкі при термічній обробці. Замінники цукру не є життєво необхідними для хворого, вони лише поліпшують смак їжі.

Всі продукти харчування взаємозамінні, що дає можливість різноманітнити меню. Відомий діабетолог Noorden запропонував визначати енергетичну цінність вуглеводів у хлібних одиницях (еквівалент 20 г білого хліба - 1 WBE - Weis Brot Equivalent). Так звана хлібна одиниця широко використовується за кордоном. Нещодавно вважали, що хлібна одиниця містить 12 г вуглеводів і 1,25 г білка (1,25 г білка відповідає за енергетичною цінністю 1 г вуглеводів). Але після вилучення частки баластних речовин, які не впливають на рівень цукру в крові, цю одиницю стали визначати як величину у 10 г вуглеводів. Така норма давно прийнята у Європейських країнах [10].

Важливо рівномірно розподіляти харчові речовини, насамперед

вуглеводи, протягом доби, з урахуванням прийому засобів, що знижують рівень цукру в крові, особливо за традиційної інсулінотерапії. Хворі на цукровий діабет повинні харчуватися малими порціями, при цьому бажано, щоб режим прийому їжі був стабільним. Це дозволяє підібрати адекватну дозу інсуліну. У хворих, що отримують інсулін, багаті на вуглеводи продукти розподіляють так, щоб їх основний прийом збігався з періодом максимальної дії препаратів. Оптимальним вважається 5-6 разове харчування з 3 основними і 2-3 додатковими прийомами їжі. У разі призначення інсуліну з добовою дією слід приймати їжу за 2 год до сну, а у окремих випадках - безпосередньо перед сном (це можуть бути яблуко або склянка кефіру і 50 г хліба, 10-20 г дієтичного печива і т. ін.).

Дієта як самостійний метод лікування показана хворим з порушеною толерантністю до глюкози, а також хворим на цукровий діабет легкого ступеня за умови нормальної маси тіла, а також стабільної компенсації, доброго самопочуття. У хворих із середньою та тяжкою формою діабету дієта є основним компонентом лікування у поєднанні з інсуліном або пероральними засобами, що знижують рівень цукру в крові. Призначення інсулінотерапії не є приводом для збільшення енергетичної цінності раціону, тим паче для використання вільної дієти. Хворим на інсулінонезалежний цукровий діабет пероральні засоби теж рекомендують приймати як доповнення до дієти, а не для її заміни. Помітну роль у досягненні компенсації, ліквідації інсулінорезистентності, симптомів передозування інсуліну відіграє нормалізація маси тіла. Це один із головних елементів компенсації діабету. В ідеалі хворий на цукровий діабет не повинен мати зайвої маси тіла. Головним засобом нормалізації її, незалежно від типу терапії, є субкалорійна дієта. Лікування таких хворих доцільно розпочинати з призначення дієти зі зниженою енергетичною цінністю: з розрахунку 20-25 ккал/кг (енерговитрати в стані спокою) помножені на «ідеальну» масу тіла хворого (кг). Добовий раціон таких хворих (1200-2000 ккал) має містити 150-200 г вуглеводів, 50-60 г жирів, але з достатньою кількістю білків. За такого раціону хворий втрачає 0,5-1 кг маси тіла на тиждень. У стаціонарах у разі надлишкової маси тіла короткочасно використовують жорстку дієту (з калоражем до 700-800 ккал).

Тривале перебування на такій дієті важко переноситься хворими. Ми вважаємо за доцільне влаштувати таким пацієнтам 1-2 рази на тиждень розвантажувальні дні (сирні, м'ясні, овочеві, огіркові, овочево-вівсяні). Повне голодування не доцільне, бо воно провокує розвиток кетозу, який важко лікується навіть у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет. Для тривалого амбулаторного лікування малоприйнятні різні варіанти незбалансованих низькокалорійних дієт, які можуть спричиняти різні метаболічні розлади.

Слід пам'ятати, що у огрядних людей, особливо похилого віку, домогтися нормалізації маси тіла практично неможливо, та й навряд чи доцільно. Помірне зменшення маси тіла за допомогою субкалорійної дієти дозволяє домогтися нормалізації рівня глюкози в крові, цього цілком достатньо. Доречно наголосити, що найдовше жили хворі на інсулінозалежний цукровий діабет з відносно невеликою надлишковою масою тіла. Тобто у хворих на цукровий діабет немає потреби прагнути понад усе домогтися «ідеальної» маси тіла [4].

Дієта хворого на цукровий діабет повинна бути стабільною протягом усього життя. Зміни в неї вносять у разі приєднання інших захворювань (хвороби органів травлення, нирок та ін.), а також розвитку ускладнень цукрового діабету, певних видів ангіопатій. За розвитку кетозу або кетоацидозу ці змі-

ни короткочасні, тільки на період ліквідації їх проявів. Звичайно з раціону вилучають жири (масло, сметана, молоко), збагачують його вуглеводами, особливо за рахунок натуральних соків, фруктів, ягід. Можна додати 3-4 чайні ложки меду при збільшенні дози інсуліну. Після ліквідації кетозу хворий повертається до своєї звичайної дієти.

Коригують дієту у разі розвитку нефропатії, особливо виражених її стадій з проявами прогресуючої хронічної ниркової недостатності. Багато дослідників вважають за доцільне обмеження кількості білка вже в початкових стадіях діабетичної нефропатії [11]. За низького вмісту білка у раціоні знижується швидкість клубочкової фільтрації. Вміст білка обмежують до 40 г/добу, а у хворих з вираженою хронічною нирковою недостатністю - навіть до 20 г/добу. На початковому етапі ці обмеження проводять курсами, а в міру прогресування ниркової недостатності вони стають постійними. Раціон цих хворих посилюється за рахунок жирів і вуглеводів. Вже на початку розвитку нефропатії слід рекомендувати обмежити споживання кухонної солі до 5 г/добу, а при артеріальній гіпертензії і прогресуванні явищ хронічної ниркової недостатності - до 3 г і менше. У раціон хворих доцільно вводити гарбуз, кабачки, баклажани, кавуни.

Дієта хворих на цукровий діабет з супутніми захворюваннями органів травлення і печінки не зазнає змін за складом інгредієнтів. Переважно змінюється кулінарна обробка продуктів.

Таким чином, дієтотерапія цукрового діабету за останні два сторіччя пройшла шлях від майже голодування до фізіологічної, практично вільної дієти, але продовжує лишатися головною складовою частиною лікування.

Література

1. Chantelan E. Das Diabetes - Diat - Dilemma. Mainz, 1993. 120 s.
2. Генес С.Г. Эволюция диетотерапии больных сахарным диабетом // Тер. архив. 1994, №9, 120-127.
3. Касаткина Э.П. Контроль питания у больных сахарным диабетом в домашних условиях // Пробл. эндокринологии. 1991, №4, 39-42.
4. Старостина Е.Г., Анциферов М.Б., Галатян Г.Р., Дедов И.И. Эффективность программы интенсивного лечения и обучения больных сахарным диабетом I типа // Пробл. эндокринологии. 1994, №3, 15-19.
5. Древаль А.В. Лечение неосложненного инсулиннезависимого сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. 1993, №4, 27-35.
6. Аметов А.С., Грановская-Цветкова А.М., Казей Н.С. Инсулиннезависимый сахарный диабет: основы патогенеза и терапии. Рос. Мед. Акад. Минздрава РФ. М., 1995, с. 64.
7. Касаткина Э.П., Оуд Е.А. Оптимизация диетотерапии у детей с инсулиннезависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1993, №4, 15-16.
8. Frost G. Is carbohydrate a complex problem? // Practical Diabetes Intern. 1995, 12, №4, 160-163.
9. Leaf A., Weber P.C. Cardiovascular effects of w-3 fatty acids // N. Engl. J. Med. 1988, 318, №2, 549-557.
10. Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В., Дедов И.И. Практика инсулинотерапии. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1995. 365 с.
11. Bending J., Dodds R., Keen H., Viberti G. Renal response to restricted protein intake in diabetic nephropathy // Diabetes. 1988, 37, №12, 1641-1646.

Ювілеї

Борис Олексійович Зелінський

(до 65-річчя від дня народження)



У грудні 1997 р. виповнилося 65 років з дня народження доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри ендокринології Вінницького медичного університету Бориса Олексійовича Зелінського, вченого, клініциста-ендокринолога, що знаний далеко за межами нашої країни, засновника Вінницької школи ендокринологів та першої серед медвузів кафедри ендокринології.

Б.О. Зелінський народився у с. Мала Черняхівка на Житомирщині в родині сільського вчителя. По закінченню у 1956 р. Вінницького медінституту працював на Житомирщині заврайздороввідділом, а після клінічної ординатури при кафедрі факультетської терапії цього ж медінституту став асистентом, доцентом, завкурсом ендокринології. З 1974 р. він є завідувачем кафедри ендокринології і одночасно - проректором з навчальної праці, з 1986 р. - завідувач кафедри ендокринології з курсом післядипломного навчання.

Своєю працею проф. Зелінський Б.О. разом із своїми учнями зробив значний внесок у вивчення найактуальніших проблем клінічної ендокринології та патології серцево-судинної системи: він одним із перших виокремив різні гемодинамічні варіанти гіпертензії, довів, що при низці захворювань вона є проявом неадекватної компенсаторної реакції, обґрунтував нові підходи до її лікування.

Проведено поглиблене дослідження стану серцево-судинної системи при цукровому діабеті, патогенезу діабетичних ангіопатій, класифіковано патології серця при цукровому діабеті та ішемічних ураженнях, запропоновано метод діагностики ангіопатій, визначення напруги кисню у шкірі. Вперше досліджено вплив радонових ванн на організм хворих на цукровий діабет з хронічними ускладненнями, що дало можливість відкрити перше в країнах СНД відділення для реабілітації хворих з діабетичними ангіопатіями та нейропатіями. Новим у наукових дослідженнях було вивчення стану серцево-судинної системи у хворих на аддисонову хворобу, впливу гормонів кори надниркових залоз на ліпідний обмін. Встановлено патогенез артеріальної гіпотензії, її гемодинамічні варіанти. Запропоновано класифікацію гіпотиреозу. Низка праць присвячена питанням медико-соціальної експертизи хворих з ендокринною патологією.

Професор Зелінський Б.О. є автором 9 книг, у тому числі першого підручника «Ендокринологія» для медвузів, понад 280 наукових публікацій, 2 винаходів. За його керівництвом виконано 15 кандидатських дисертацій, 2 докторські. Він багато уваги приділяє лікувально-профілактичній роботі. Протягом багатьох років був головним ендокринологом області. Організатор щорічних регіонарних науково-практичних конференцій з виданням матеріалів. Член редколегії журналу «Проблеми ендокринології» (Росія), редакційної ради журналу «Ендокринологія», «Діабет та життя», член проблемної комісії «Ендокринологія» МОЗ України, президії Асоціації ендокринологів України, голова обласного наукового товариства ендокринологів.

Своє 65-річчя професор Зелінський Б.О. зустрів повний творчих сил та енергії, планів про подальші наукові дослідження, поліпшення ендокринологічної служби, надання спеціалізованої ендокринологічної допомоги хворим, підготовку лікарів

Редколегія журналу сердечно вітає ювіляра і бажає здійснення його задумів.

Владислав Якович Кононенко

(до 70-річчя від дня народження)



14 січня виповнилося 70 років від дня народження (і 45 років наукової та педагогічної діяльності) доктора медичних наук, професора, організатора і незмінного керівника лабораторії нейрохімії Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Владислава Яковича Кононенка.

В.Я. Кононенко народився на Полтавщині, у с. Мала Кринка Великокринківського району, у родині службовця. Рано залишився без матері, підлітком відчув на собі весь тягар воєнного та повоєнного лихоліття. Закінчивши у 1947 р. Градизьку середню школу, вступив до Харківського медичного інституту. Після завершення навчання став аспірантом, згодом - асистентом кафедри біохімії новоствореного Луганського медінституту. У 1958 р. В.Я. Кононенко захистив кандидатську дисертацію і був обраний на посаду доцента кафедри біохімії.

У цей період великий вплив на становлення молодого вченого мав його науковий керівник член-кореспондент АН України професор А.М.

Утевський, який доручив талановитому і працелюбному учню розробку проблеми патохімії серцево-судинних порушень при різних захворюваннях. Багаторічні дослідження завершилися, з одного боку, успішним захистом докторської дисертації, присвяченої детальному дослідженню метаболічних ефектів тіосульфату і обґрунтуванню їх ролі у терапії патологічних змін серця і судин при атеросклерозі, а з другого, появою інтересу до біохімії медіаторів. Останнє було помічено академіком Комісаренком В.П., який у 1965 р. запросив В.Я. Кононенка очолити лабораторію обміну речовин у Київському НДІ ендокринології та обміну речовин.

Після переїзду до Києва В.Я. Кононенко з притаманною йому цілеспрямованістю поринув у проблеми організації лабораторії, підбору і навчання кадрів. Основним науковим напрямком досліджень стало вивчення нейрохімічних механізмів взаємодії гормонів і центральної нервової системи. Наукові пріоритети визначили нову назву лабораторії - «лабораторія нейрохімії». Завдяки фундаментальним дослідженням, було доведено роль біогенних амінів, білків, амінокислот, циклічних нуклеотидів, фосфоліпідів у механізмах впливу гормонів на функціональний стан мозку, а також участь у регуляції діяльності нейроендокринної системи. В.Я. Кононенко завжди цікавило вивчення «нейрохімічної патології» у хворих на ендокринні захворювання, це стало одним із важливих напрямків діяльності лабораторії.

Чудовий біохімік, експериментатор, В.Я. Кононенко має також великий талант педагога. Він щедро ділився своїми знаннями зі студентами Луганського медінституту, Київського держуніверситету ім. Т. Шевченка, Університету асоціації нетрадиційних методів медицини. Широту наукових поглядів, мистецтво експериментатора та добре серце наставника пам'ятають не тільки аспіранти і здобувачі, які захистили під керівництвом професора Кононенка В.Я. 8 кандидатських і 2 докторські дисертації, але й молоді вчені із країн Африки, Північної Америки, Азії.

В.Я. Кононенко - автор понад 200 наукових праць, винаходів, монографії, статей у енциклопедичних виданнях. Він нагороджений медалями «За доблестний труд», «Ветеран труда». Праця для суспільства, така непопулярна зараз громадська робота, завжди була великою потребою для щедрої та мудрої душі вченого.

Редколегія журналу сердечно вітає професора В.Я. Кононенка з днем народження і бажає талановитому вченому і педагогу, прекрасній людині, чуйному та делікатному керівникові здоров'я, творчих успіхів, впровадження у практику невечерніх наукових ідей.

Ярослав Григорович Бальон

(до 60-річчя від дня народження)



17 серпня 1998 р. виповнилося 60 років від дня народження та 38 років наукової діяльності доктора хімічних наук, лауреата Державної премії УРСР Бальона Ярослава Григоровича.

Я.Г. Бальон народився на Буковині, у селі Бабино Заставнівського району, у родині селян. Після навчання на хімічному факультеті Чернівецького держуніверситету працював інженером у м. Волгограді РФ, а згодом став аспірантом Інституту органічної хімії НАН України. У 1964 р. захистив кандидатську дисертацію, присвячену вивченню взаємодії азотистих похідних сірки з дієновими вуглеводнями. З 1967 р. Ярослав Григорович очолив лабораторію органічного синтезу і реактивів у Київському інституті ендокринології та обміну речовин МОЗ України (нині - Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України).

На формування наукового світогляду молодого вченого великий вплив мали його учителі - професори Домбровський А.В., Левченко Є.С. та академіки Кірсанов О.В., Комісаренко В.П.. У 1988 р. Я.Г. Бальон успішно захистив докторську дисертацію, присвячену синтезу заміщених

дигалогенетанолів, їх аналогів та похідних.

Головними напрямками його наукової діяльності є пошук речовин, які б мали адренокортикостимулюючу, антиандрогенну, гіпоглікемічну і бактерицидну активність, та впровадження найактивніших сполук у клінічну практику. Знайдені лікарські засоби (хлодитан, ніфтолід) широко застосовуються для лікування хвороб, пов'язаних з гіперфункцією кори надниркових залоз, гормональноактивних пухлинах надниркових залоз, раку молочної та передміхурової залоз. Слід зауважити, що ним були розроблені оригінальні методи синтезу як хлодитану, так і ніфтоліду, які були впроваджені у виробництво. Фундаментальні дослідження функціональних похідних азолів, азинів, які виконав Ярослав Григорович та його учні, широко відомі не тільки в Україні, але й в Росії, Німеччині, Канаді, США та Японії.

Заслужують на увагу також його прикладні праці, пов'язані з забезпеченням України тиреоїдними гормонами (тироксинам та трийодтироніном). Нові підходи до синтезу тиреоїдних гормонів дали змогу налагодити їх випуск на ВАТ «Фармак».

Я.Г. Бальон створив численну і добре відому школу хіміків-синтетиків, які працюють у різних галузях народного господарства, зокрема у фармації та медицині.

Ярослав Григорович є автором понад 200 наукових публікацій, винаходів, лікарських препаратів, він - висококваліфікований хімік-органік з широким кругозором та енциклопедичними знаннями, який користується високим авторитетом і повагою. Разом із тим він є напроцуд скромною, делікатною і товариською людиною, що безмежно любить рідний край і його пісні. У 1998 р. Американський Біографічний Інститут визнав його людиною року.

Редколегія сердечно вітає ювіляра і зичить йому міцного здоров'я та подальшої натхненної і плодотворної праці.

Андрій Семенович Єфімов

(до 70-річчя від дня народження)



Виповнилося 70 років з дня народження академіка АМН та НАН України, доктора медичних наук, професора, лауреата Державної премії УРСР, академіка РАМН, заслуженого діяча науки і техніки України, заступника директора з наукової праці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, завідувача кафедри ендокринології Київської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України Андрія Семеновича Єфімова.

А.С. Єфімов народився 10 листопада 1928 р. у селі Зінов'ївка Саратовської області у родині вчителя. По закінченні у 1952 р. Нижегородського (Горьківського) медичного інституту він залишився у клінічній ординатурі і у 1955 р. захистив кандидатську дисертацію, присвячену психотерапевтичним методам лікування гіпертонічної хвороби і коронарних ангіоспазмів. Згодом, працюючи у Красноярському краї головним терапевтом медико-санітарної частини, він разом з ендокринологами м.Красноярска проводить епіде-

міологічні дослідження зобної ендемії у різних районах Сибіру, а з 1958 р. уже як асистент кафедри терапії Нижегородського (Горьківського) медичного інституту, вивчає роль порушень нейрогормональної регуляції у розвитку зобної хвороби. Одночасно він вивчає патогенез, клініку і лікування уражень серця при тиреотоксикозі і цукровому діабеті. Отримані дані лягли в основу докторської дисертації (1964 р.), науковими консультантами якої були професори В.Г. Вогралік і Б.В. Альошин.

Найповніше розкрилися неабиякі здібності А.С. Єфімова як клініциста, вченого, організатора, вихователя лікарських і наукових кадрів під час його праці у Київському НДІ ендокринології та обміну речовин (з 1965 р.). Увага керованого ним колективу зосередилась на розв'язанні проблем цукрового діабету. Запропоновано оригінальну теорію патогенезу діабетичних ангіопатій, розроблено і впроваджено у практику нові методи їх ранньої діагностики і лікування.

Під керівництвом А.С. Єфімова виконано 56 кандидатських і 11 докторських дисертацій. Його учні очолюють клініки, кафедри, лабораторії. Він є автором 430 робіт (у тому числі 20 монографій), 8 винаходів. У 1984 р. А.С. Єфімов обраний членом-кореспондентом, а у 1988 р. - дійсним членом АМН СРСР, у 1992 р. - академіком НАН України, у 1993 р. - академіком АМН України.

А.С. Єфімов проводить велику консультативну, лікувальну і педагогічну роботу. За його участю видано підручники для студентів «Ендокринологія» і «Внутренние болезни». За участь у створенні останнього він відзначений Державною премією УРСР за 1980 р. Одночасно він здійснює велику організаційну і громадську роботу. Він є головою Київського міського і обласного товариства ендокринологів, заступником голови Асоціації ендокринологів України, віце-президентом Української діабетичної федерації, редактором журналу «Діабет і життя», членом редколегії журналу «Проблеми ендокринології» і «Ендокринологія».

Редколегія сердечно вітає ювіляра і зичить заступнику головного редактора з клінічної ендокринології нашого журналу міцного здоров'я і подальших творчих успіхів.