

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

---

# **ЕНДОКРИНОЛОГІЯ**

---

**1998**

**Том 3, № 1**

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** 

Свідцтво про державну реєстрацію - КВ № 1600 від 19.06.95

Здано до набору 2.03.98. Підп. до друку 14.04.98. Формат 70x108/16. Офсетний друк.  
Ум.-друк. арк. 10,5. Тираж 250.

Фірма "Ессе", 252142 Київ, просп. Акад. Вернадського, 34/1

# ЗМІСТ

## Оригінальні дослідження

Показники гормонального забезпечення хворих з постадреналектомічним гіпокортицизмом після трансплантації органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят <i>С.Й. Рибаків, І.В. Комісаренко, Р.М. Січінава, І.С. Турчин, О.П. Потіха, Л.М. Сидоренко</i>	4
Природні харчові волокна в терапії хворих на цукровий діабет <i>П.М. Боднар, І. Більська, О.М. Приступок</i>	13
Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на клініко-імунологічні показники у хворих на аутоімунний тиреоїдит у віддалений післяопераційний період <i>В.М. Дубовик</i>	19
The possible involvement of prolactin in direct and indirect estrogen action on the adrenal cortex of the rat <i>Yu. Yu. Sautin, N.D. Tronko, H.I. Kovzun, A.S. Mikosha</i>	25
Ультроструктурна характеристика міокарда щурів із стрептозотоциновим діабетом в умовах впливу ізодибуту <i>Т.І. Богданова, Л.Г. Воскобойник</i>	35
Порівняльний аналіз ультроструктурних змін у міокарді тварин в умовах цукрового діабету I та II типів <i>Л.Г. Воскобойник, Т.І. Богданова</i>	40
Функціональна активність органної культури щитовидної залози новонароджених поросят <i>І.П. Пастер</i>	47
Вплив тимоцитів та чинників загрузинної залози на функціональний стан печінки у щурів при експериментальному гепатозогепатиті <i>Б. В. Олійник</i>	53
<u>Огляди</u>	
Значення і механізми дії андрогенів на нормальну та малігнізовану передміхурову залозу <i>О.Г. Резніков</i>	59
Стан надниркових залоз за умови іонізуючого опромінення <i>Т.П. Безверха, В.В. Марков, Н.П. Корношенко</i>	71
Гіпопаратиреоз як причина порушень обміну кальцію в організмі людини <i>О. В. Большова, Г. А. Дерев'яко, Д. І. Дерев'яко</i>	81
Особливості дієтичного харчування хворих на цукровий діабет (мініюгляд) <i>О.П. Карпенко</i>	94
<u>Короткі повідомлення</u>	
Інформативність клінічних даних за активного виявлення хворих на гіпотиреоз <i>В.І. Боцюрко, Я.А. Орішко, Ю.В. Боцюрко</i>	99
Поширення гепатопатій у хворих на цукровий діабет з вторинною сульфаніламідною резистентністю <i>Г.Ф. Генделека</i>	102
Рівень глікозильованого гемоглобіну у крові дітей, хворих на цукровий діабет. Хроматографічний та колориметричний методи визначення <i>М.Д. Халангом</i>	105

Лікування цукрового діабету тропічними рослинами “Аюрведи” <i>В.В.Корпачев</i>	108
<u><i>Проблеми викладання ендокринології</i></u>	
Навчальні посібники як дійовий чинник самостійної праці студентів під час вивчення ендокринології <i>П. М. Боднар, О. В. Щербак</i>	113
<u><i>Некроли</i></u>	
Пам'яті Натарова Валерія Володимировича	119
Пам'яті Тихонової Олени Павлівни	120

## ПОКАЗНИКИ ГОРМОНАЛЬНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ З ПОСТАДРЕНАЛЕКТОМІЧНИМ ГІПОКОРТИЦИЗМОМ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАННОЇ КУЛЬТУРИ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПОРОСЯТ

*С.Й. Рубаков, І.В. Комісаренко, Р.М. Січінава, І.С. Турчин,  
О.П. Потіха, Л.М. Сидоренко*

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

Запропоновано метод лікування хронічного гіпокортицизму за допомогою трансплантації органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят. Після трансплантації спостерігається стійка клінічна компенсація гіпокортицизму на тлі значного зниження доз замісної гормональної терапії протягом 6 міс. Одночасно відмічається поліпшення низки показників гормонального забезпечення хворих на етапах лікування. Обстежено 94 хворих, яким після тотальної адреналектомії з приводу хвороби Іценка-Кушінга було зроблено трансплантацію культури. Спостерігалось чітке зростання базальних рівнів кортизолу, альдостерону, зниження вмісту кортикотропіну у крові, а також підвищення показників добової екскреції з сечею головних метаболітів глюкокортикоїдів та андрогенів (17-ОКС, 11-ОКС, 17-КС).

*Ключові слова: гіпокортицизм, органна культура кори надниркових залоз, трансплантація, кортикостероїди, кортикотропін.*

Розроблений у клініці метод лікування хронічного гіпокортицизму за допомогою ксенотрансплантації органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят позитивно зарекомендував себе протягом багатьох років [1-8]. Для хворих, які перенесли тотальну адреналектомію та в організмі яких повністю відсутні ендогенні стероїди, замісна пероральна терапія глюко- і мінералокортикоїдами у більшості випадків не спроможна повністю і стабільно забезпечити їх потреби у гормонах. Як правило, такі хворі перебувають у стані нестійкої компенсації. У них досить часто зберігаються клінічні синдроми гіпокортицизму, а будь-які стресові ситуації, перевантаження швидко призводять до виникнення стану декомпенсації, який загрожує летальним кінцем.

Клінічний досвід свідчить, що внаслідок трансплантації органної культури надниркових залоз у хворих значно поліпшується загальний стан і спостерігається стійка компенсація гіпокортицизму протягом 5-7 міс, а часом і до 9-12 міс. Цей процес супроводжується значним зменшенням об'єму екзогенної замісної терапії стероїдними гормонами. Більшість хворих мають можливість протягом цього періоду зменшити дозу гормонів на 50-70%, а також робити перерви у прийомі їх до 3-6 діб. Крім клінічних критеріїв компенсації гіпокортицизму і динаміки режимів замісної терапії, суттєве значення для оцінки ефективності методу мають також показники гормонального забезпечення хворих у різні терміни після трансплантації. З метою дослідження вмісту гормонів кори надниркових залоз, їх метаболітів

та кортикотропіну у крові та сечі хворих з постадреналектомічним гіпокортицизмом, яким було зроблено трансплантацію органної культури кіркової речовини надниркових залоз новонароджених поросят, і виконана дана робота.

## Матеріали і методи

Обстежено 94 хворих, які перенесли тотальну адреналектомію з приводу хвороби Іценка-Кушінга у клініці Інституту і яким було зроблено трансплантацію органних культур кори надниркових залоз новонароджених поросят. До складу цієї групи входили 82 жінки і 12 чоловіків віком від 15 до 57 років. Їм було виконано 298 трансплантацій; наводяться дані про первинні трансплантації. Для оцінки стану гормонального забезпечення організму хворих на етапах лікування досліджували вміст у крові і в сечі основних глюко- і мінералокортикоїдів, їх метаболітів і кортикотропіну. Зокрема, в крові, взятій о 9-й годині ранку натще, визначали базальну концентрацію кортизолу, кортикотропіну, альдостерону радіоімунологічним методом за допомогою наборів фірм CIS (Франція). У добовій сечі визначали вміст сумарних 17-оксикортикостероїдів (17-ОКС) за методом Портера-Сільбера у модифікації М.А. Крехової [9], сумарних 17-кетостероїдів (17-КС) - за методом Н.В. Самосудової і Ж.Ж. Басс [10], 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) - за методом G. Dörner, F. Stahl [11]. Дослідження проводили до і через 1, 3, 6 міс після трансплантації.

## Результати та їх обговорення

Аналіз показників гормонального забезпечення хворих проводили з урахуванням розмірів середніх та індивідуальних доз замісної терапії на етапах лікування. До трансплантації середньодобова доза кортизону складала  $70,6 \pm 9,1$  мг. ДОКСА отримували 39 хворих (по 5 мг через 1-3 доби). Зменшення доз замісної терапії починали з періоду поліпшення клінічного стану хворих, тобто з 10-15-ї доби.

Через 1 міс після пересадки культури середня доза кортизону знижувалася на 44,5% і дорівнювала  $39,2 \pm 6,4$  мг/добу. Практично 2/3 хворих мали можливість зменшити кількість отриманих гормонів у 2-4 рази: 48% одержували 1/2 початкової дози та 17% - 1/4. ДОКСА приймали 18 осіб. Через 3 міс середня доза кортизону була на 53% нижчою порівняно з початковою та на 19,6% меншою ніж на попередньому етапі (через 1 міс). На 20% збільшилась кількість хворих, що приймали 1/2 початкової дози. ДОКСА отримували 11 хворих.

Наприкінці 6-місячного періоду потреба в гормонах для хворих збільшувалася. Середня добова доза кортизону досягала  $52,9 \pm 6,4$  мг, але вона була на 24,1% меншою, ніж до трансплантації. У 4 рази зменшилась кількість хворих, що приймали 1/4 початкової дози, та відповідно збільшилась кількість тих, хто був змушений повернутися до 3/4 чи повної початкової дотрансплантаційної дози. ДОКСА отримували 32 особи.

Отримані дані свідчать, що до пересадки культури у більшості хворих був дефіцит рівня кортикостероїдів у крові і сечі, що проявлялося цілою низкою клінічних ознак і вказувало на субкомпенсацію і навіть на "лабораторну" декомпенсацію гіпокортицизму.

Хоча середній рівень добової екскреції сумарних 17-ОКС у хворих до трансплантації відповідав нормі, однак у 26 (29%) із 90 обстежених абсолютні величини були досить знижені і коливалися в межах 3,1 - 7,6 мкмоль/добу. Варто також звернути увагу на те, що 15 (17%) осіб до обстеження у клініці отримували великі дози глюкокортикоїдів (75-125 мг/добу кортизону), які призначались лікарями, що вели спостереження за

станом цих хворих. Відповідно у них були високі рівні екскреції 17-ОКС - у межах 27,4-35,6 мкмоль/добу. Тому загалом під час підрахунку середніх показників для всієї групи вони виявились, як було вище зазначено, у межах нормальних величин (табл. 1).

Через 1 міс після трансплантації середній рівень екскреції зростав порівняно з початковим в 1,9 разів ( $p < 0,001$ ) і досягав верхньої межі норми. Індивідуальні показники збільшувалися в 1,2-4 рази порівняно з початковими у 43 (76%) із 57 обстежених і в 5-9 разів у 9 (16%). Тільки у 5 (9%) вони залишилися без змін. У 25 (44%) хворих величини екскреції були між середнім рівнем норми і межею її верхніх коливань.

Через 3 міс середній рівень екскреції 17-ОКС знизився, проте невірогідно, на 17,3%. Він не перевищував верхню межу норми. Кількість хворих з індивідуальними показниками, які перевищували вихідні в 1,3 - 3 рази досягла 42 (67%), в 4 - 5 (8%) і в 7 - 8 (3%). У 14 (22%) вони залишилися без змін. Разом обстежено 63 особи.

Через 6 міс після трансплантації середній рівень 17-ОКС у добовій сечі 74 обстежених хворих знизився до середнього рівня норми, тобто повернувся до початкового. Лише у 12 (16%) величини 17-ОКС були вищі від середнього рівня норми, проте у 23 (31%) осіб цей показник знову значно знизився.

Таблиця 1. Показники екскреції з сечею 17-ОКС, 11-ОКС і 17-КС у хворих, мкмоль/добу

Кортикостероїди		Показники екскреції				
		Норма	До трансплантації	Через 1 міс	Через 3 міс	Через 6 міс
17-ОКС	n	-	90	57	63	74
	M	12,8	12,2	23,8	19,7	11,9
	$\pm m$	0,4	0,9	2,9	1,3	1,4
	p		> 0,1	< 0,001	< 0,001	> 0,1
	$p_1$		-	< 0,001	< 0,001	> 0,1
11-ОКС	n	-	72	46	42	54
	M	0,41	0,31	0,75	0,63	0,36
	$\pm m$	0,03	0,02	0,09	0,08	0,04
	p		< 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,05
	$p_1$		-	< 0,001	< 0,001	> 0,1
17-КС (у жінок до 40 років)	n	-	52	40	49	51
	M	42,5	26,4	54,0	49,4	39,4
	$\pm m$	3,3	2,3	3,5	4,2	4,7
	p		< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,1
	$p_1$		-	< 0,001	< 0,001	> 0,1
17-КС (у жінок після 40 років)	n	-	18	15	9	11
	M	33,6	18,8	55,3	42,3	30,9
	$\pm m$	3,4	2,3	7,2	3,9	4,7
	p		< 0,001	< 0,001	> 0,05	> 0,1
	$p_1$		-	< 0,001	< 0,001	> 0,05

Примітка: p - вірогідність відмінностей порівняно з нормою;  $p_1$  - вірогідність відмінностей порівняно з початковим рівнем.

Більш інформативним і вірогідним, на думку багатьох дослідників, є показник рівня екскреції з добовою сечею 11-ОКС. До лікування середня величина екскреції 11-ОКС в групі з 72 хворих була на 24,5% нижча ( $p < 0,05$ ) від середнього рівня норми (див. табл. 1). Зниженими були індивідуальні показники у 50 (70%) осіб. Наприкінці першого місяця після трансплантації середній рівень 11-ОКС в добовій сечі зростав у 2,4 рази порівняно з початковим ( $p < 0,001$ ) і в 1,8 разів порівняно з нормою ( $p < 0,001$ ). Відповідно лише у 8 (17%) із 46 хворих він досягав нижньої межі норми або був помірно знижений. У решти 38 (83%) він перевищував середню і верхню межі норми.

Як свідчать подальші спостереження, екскреція 11-ОКС із сечею через 3 міс суттєво не змінювалася. Вона була в 2 рази вищою від початкової ( $p < 0,001$ ) і в 1,5 рази вищою від норми ( $p < 0,001$ ). Абсолютні величини у 8 (19%) із 42 хворих були дещо знижені або нормальні. У 34 (81%) хворих вони були вищі від середнього рівня норми.

На час зниження функції трансплантату через 6 міс середні величини екскреції 11-ОКС зменшилися порівняно з попереднім показником в 1,7 рази ( $p < 0,001$ ). Вони виявилися трохи нижчими від середнього рівня норми, але вірогідно не відрізнялися від нього. Зросла кількість хворих з низькими індивідуальними величинами екскреції. Вона досягла 44% (24 із 54 обстежених).

Таким чином, динаміка показників екскреції 17-ОКС і 11-ОКС у добовій сечі у хворих з постадреналектомічним гіпокортицизмом, яким було проведено ксенотрансплантацію органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят, дає змогу зробити висновок, що ця органна культура має достатню секреторну глюкокортикоїдну функцію. Культура здатна забезпечити значною мірою потреби організму у глюкокортикоїдах протягом 6-7 міс, враховуючи значне зниження об'ємів екзогенної замісної терапії аналогічними гормонами.

Екскреція 17-КС з добовою сечею у двох групах обстежених жінок (до і після 40 років) до трансплантації була суттєво знижена порівняно з нормою - в 1,6 і 1,8 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно (див. табл. 1). Низькими були й абсолютні показники у всіх хворих. Проте вже через 1 міс після трансплантації середній рівень екскреції 17-КС зріс порівняно з початковим у обох групах у 2 і 2,9 рази ( $p < 0,001$ ). Ці показники одночасно перевищували і середній рівень норми: у першій групі - на 27% ( $p < 0,05$ ) і у другій групі - на 64% ( $p < 0,05$ ). Індивідуальні величини екскреції у жінок віком до 40 років були вищі за середній рівень норми у 25 (62%) із 40 обстежених і коливалися в межах 47,5 - 89,7 мкмоль/добу. Із 15 жінок віком після 40 років цей показник у 11 (71%) був вищий від норми. Таким чином, у 36 (65%) хворих через 1 міс після трансплантації зазначене вірогідне зростання рівня екскреції 17-КС з сечею.

Через 3 міс середні величини екскреції 17-КС в обох групах суттєво не відрізнялися від показників, зафіксованих на попередньому етапі обстеження. Вони дещо знизилися і практично відповідали середньому рівню норми. Нормальні або помірно підвищені показники були у 39 (66%) із 58 обстежених.

За результатами обстеження, у 62 жінок через 6 міс після трансплантації середні величини екскреції 17-КС мали невірогідну тенденцію до знижен-

ня порівняно з попередніми показниками. Фактично вони відповідали середньому рівню норми, але були вищі від дотрансплантаційних у 1,5 ( $p < 0,02$ ) і 1,6 ( $p < 0,05$ ) рази відповідно в обох групах. Абсолютні величини екскреції 17-КС були нормальні або значно вищі у 29 (57%) із 51 жінки віком до 40 років і у 5 (45%) із 11 після 40 років. Сумарно цей показник становив 67%. Отримані дані свідчать про досить виражену андрогенну функцію трансплантата.

Суттєвими показниками глюкокортикоїдної функції пересадженої хворим органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят є концентрація циркулюючого у крові кортизолу і взаємозалежного від нього кортикотропіну. У табл. 2 наведено результати досліджень цих гормонів до і в різні строки після трансплантації.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що у 53 (85%) із 62 хворих вміст кортизолу у плазмі був знижений порівняно з нормою. Відповідно зменшеною у 3,4 рази ( $p < 0,001$ ) виявилась середня концентрація гормону для всієї групи. Проте вже через 1 міс після трансплантації середні показники вмісту кортизолу у крові зросли у 3,6 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з початковими і практично не відрізнялися від норми. Концентрація кортизолу у плазмі відповідала нормальним величинам у 60% (25 із 42) обстежених. Потрібно зазначити, що у 14 із них вона досягала 500 нмоль/л і більше. У інших 17 (40%) хворих рівень кортизолу залишався зниженим, хоча у більшості випадків спостерігалася тенденція до його зростання.

Через 3 міс середній рівень кортизолу у плазмі крові практично не змінювався. Абсолютні величини концентрації гормону в крові були нормальними або помірно підвищеними у 21 (54%) із 39 обстежених. У решти 18 (46%) вони були нижчими від середнього рівня норми, однак реальне зниження (до 180 нмоль/л) було зареєстровано лише у 7.

Таблиця 2. Вміст кортизолу, кортикотропіну та альдостерону у плазмі крові хворих

Гормони		Вміст у плазмі крові				
		Норма	До трансплантації	Через 1 міс	Через 3 міс	Через 6 міс
Кортизол, нмоль/л	n	-	62	42	39	48
	M	383,5	111,9	402,6	413,8	241,0
	$\pm m$	16,8	23,4	42,5	65,6	40,7
	p		$< 0,001$	$> 0,1$	$> 0,1$	$< 0,01$
	$p_1$		-	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
Кортикотропін, нг/л	n	-	44	42	36	30
	M	56,0	758,4	365,4	354,7	592,2
	$\pm m$	4,7	82,3	46,1	34,7	39,6
	p		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	$p_1$		-	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
Альдостерон, пмоль/л	n	-	41	33	28	34
	M	377,9	76,7	174,5	126,5	61,0
	$\pm m$	35,8	9,8	29,7	17,0	11,2
	p		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	$p_1$		-	$< 0,02$	$< 0,05$	$> 0,1$

Примітка: p - вірогідність відмінностей порівняно з нормою;  $p_1$  - вірогідність відмінностей порівняно з початковим рівнем.

Через 6 міс вміст кортизолу в плазмі знизився у всіх хворих. Середня концентрація гормону була в 1,7 рази нижчою від зафіксованої на попередньому етапі обстеження ( $p < 0,05$ ), а також вірогідно нижчою за норму. Проте вона була вдвічі вищою, ніж до трансплантації. Індивідуальні показники тільки у 9 (19%) хворих відповідали середньому рівню норми, а у інших 39 (81%) вони були нижчі, причому у 12 - до 180 нмоль/л.

Оцінку величин базального рівня кортизолу у плазмі як показників функціональної активності пересаженої культури і ступеня гормонального забезпечення організму варто проводити з певною обережністю. Одноразове визначення концентрації гормону не дає точного уявлення про сумарну продукцію його протягом певного проміжку часу, зокрема доби. Окрім того, цей показник досить часто зазнає помітних коливань залежно від ендо- і екзогенних впливів. Однак динаміка вмісту кортизолу у плазмі крові виразно свідчить про наявність секреторної активності культури, яка підтримує певний рівень даного гормону в організмі за зменшення кількості кортикостероїдів, що вводяться в організм.

Відображенням мінералокортикоїдної активності органної ксенокультури кори надниркових залоз, пересаженої хворим з постадреналектомічним гіпокортицизмом, є показники вмісту альдостерону, які визначалися у різні строки після трансплантації.

Вміст альдостерону у 41 обстеженого до трансплантації був різко знижений, а у 18 (44%) він практично взагалі не визначався. У решти 23 (56%) хворих були вкрай низькі індивідуальні показники. Середня концентрація гормону у крові для всієї групи була в 4,9 рази ( $p < 0,001$ ) нижчою за норму.

Пересадка органних культур кори надниркових залоз новонароджених поросят супроводжувалася позитивними змінами цих показників. Вже через 1 міс після неї середня концентрація альдостерону у плазмі зросла в 2,3 рази порівняно з початковою ( $p < 0,02$ ), але все ж таки не досягла норми і залишалася нижчою у 2 рази. Хоча у всіх 33 хворих абсолютні величини вмісту гормону були нижчі від норми, а у багатьох ця різниця була значною, проте у жодному випадку не було зареєстровано нульових величин.

Аналогічна картина спостерігалася і через 3 міс. Середній рівень альдостерону залишився низьким і навіть зменшився порівняно з попередніми етапами на 27,6% ( $p < 0,05$ ). Не суттєво змінювалися індивідуальні показники, які залишилися досить зниженими і навіть нульовими у 11 (39%) із 28 хворих. Через 6 міс середній рівень альдостерону продовжував знижуватися і практично повернувся до початкового. У 19 (56%) із 34 хворих він взагалі не визначався у плазмі крові.

Таким чином, можна вважати, що у пересаженої хворим з гіпокортицизмом органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят досить невисока мінералокортикоїдна активність, про що й свідчать низькі показники вмісту альдостерону у плазмі крові практично на всіх етапах обстеження.

Певний інтерес викликає з'ясування ролі трансплантованої культури в реалізації механізму зворотного зв'язку: надниркова залоза - передня частка гіпофіза. Як відомо, тотальна адреналектомія закономірно призводить до різкого підвищення адренокортикотропної функції передньої частки гіпофіза, що відображується у значному зростанні концентрації

кортикотропіну у плазмі крові, яке неможливо пригнітити. Клінічно це проявляється у 10-14% хворих у вигляді серйозного ускладнення - синдрому Нельсона, зумовленого кортикотропін-секретуючою аденомою передньої частки гіпофіза.

Проведені дослідження підтвердили наявність високого рівня кортикотропіну у хворих, які перенесли тотальну адреналектомію. Він був значно підвищений практично у всіх 44 хворих, обстежених до трансплантації. Середній рівень гормону для всієї групи перевищував показник норми в 13,5 рази (табл. 2).

Після трансплантації паралельно зі зростанням вмісту кортизолу у крові вже через 1 міс спостерігалось зниження середньої концентрації кортикотропіну в 2 рази ( $p < 0,001$ ), проте вона все-таки залишалася вищою за норму у 6,2 рази ( $p < 0,001$ ). Наприкінці 3-го місяця не було суттєвих змін. Абсолютні величини концентрації кортикотропіну через 1 міс нормалізувалися тільки у 7 (17%) із 42 хворих, зменшившись у 3-19 разів. У решти 29 (69%) хворих рівень кортикотропіну знизився у 1,3-5 разів, проте продовжував залишатися високим, і у 6 (14%) змін не відбулося.

Через 3 міс після трансплантації нормальний рівень кортикотропіну зберігався у 5 (14%) із 36 хворих. Високі показники порівняно з нормою залишалися у 18 (50%), але у 11 з них вони все-таки знизилися в 1,3-2,8 рази. Концентрація гормону зросла у 13 (36%) хворих. Сумарно позитивна динаміка кортикотропіну у плазмі у вигляді його зниження протягом 3 міс після трансплантації відзначалася у 44% хворих.

Середній рівень кортикотропіну через 6 міс зріс на 66,9% ( $p < 0,001$ ) порівняно з показником на попередньому етапі, проте не досягав початкових величин, залишаючись нижчим від них ( $0,05 < p < 0,1$ ). Індивідуальні показники були підвищені у всіх хворих. Тенденція до їх зростання спостерігалася у 16 (53%) хворих, без змін вони залишались у 8 (27%) і знижувалися в 1,2-3 рази порівняно з попереднім етапом у 6 (20%).

Ці показники свідчать, що пересаджена хворим органна культура кори надниркових залоз є певною мірою "стримуючим" фактором росту рівня кортикотропіну у хворих, у яких видалені обидві надниркові залози. Проте її активність була недостатньою для нормалізації цього показника.

Через 9-12 міс після трансплантації була обстежена група з 17 чоловік, у яких зберігався деякий клінічний ефект (помірно виражений астено-динамічний синдром, нормотонія, приймання 50-75% початкової дози замісної терапії). Гормональні показники у них практично не відрізнялися від дотрансплантаційних: середній рівень екскреції 17-ОКС становив  $11,2 \pm 0,6$  мкмоль/добу ( $n=17$ ), 11-ОКС -  $0,29 \pm 0,04$  мкмоль/добу ( $n=14$ ), 17-КС -  $28,0 \pm 3,1$  мкмоль/добу ( $n=17$ ), кортизолу у крові -  $172,8 \pm 19,3$  нмоль/л ( $n=12$ ), кортикотропіну -  $653,0 \pm 98,5$  нг/л ( $n=10$ ), альдостерону -  $102,1 \pm 20,8$  пмоль/л ( $n=7$ ). Подібна картина дає змогу припустити, що ефект трансплантації, можливо, визначається не тільки секреторною активністю пересадженої культури.

Аналіз гормональних показників у хворих з постадреналектомічним гіпокортицизмом свідчить, що у більшості із них зберігається знижений рівень основних глюко- і мінералокортикоїдів і підвищений - кортикотропіну. Подібна картина є відображенням "лабораторної" субкомпенсації процесу, яка підтверджується у цілої низки хворих і клінічними симпто-

мами. Трансплантація органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят призводила до відчутних зрушень гормонального гомеостазу в позитивний бік. Перебіг процесу відбувався на тлі зниження кількості екзогенних стероїдів, які вводяться в організм хворих, що є об'єктивною ознакою секреторної активності пересаженої культури. Вона, як виявилось, здатна значною мірою забезпечити потреби організму в життєво необхідних гормонах. Тривалість лікувального ефекту трансплантації коливається у межах 5-7 міс, після чого клінічна картина і гормональні показники гіпокортицизму повертаються до початкового рівня. Хворі потребують повторної трансплантації або переходу на приймання підвищених доз кортикостероїдів.

## Висновки

1. Ксенотрансплантація органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят є ефективним додатковим методом лікування постадреналектомічного гіпокортицизму. Під її впливом настає відчутне поліпшення клінічного перебігу хронічної надниркової недостатності до значного зниження об'ємів замісної гормональної терапії.

2. Пересажена культура здатна забезпечувати частину потреб організму хворих у гормонах кори надниркових залоз.

3. Після трансплантації в строках 3-6 місяців спостерігається чітке підвищення вмісту глюко- та мінералокортикоїдів у крові і в сечі хворих, які паралельно зменшують дози пероральної замісної терапії гормонами кори надниркових залоз на 50-75%.

## Література

1. Комиссаренко И.В., Тронько Н.Д., Чебан А.К. и др. Содержание кортикостероидов у больных гипокортицизмом до и после трансплантации культур клеток коры надпочечников // Врач. дело, 1985, №12, 77-79.
2. Комиссаренко И.В., Тронько Н.Д., Чебан А.К. и др. Алло- и ксенотрансплантация культур клеток коры надпочечников больным с гипокортицизмом до и после трансплантации культур клеток коры надпочечников // Трансплантация органов: Тез. докл. X Всесоюз. науч. конф. по трансплантации органов. К., 1985, 56-57.
3. Ким Джон Сан. Лечение некоторых форм гипокортицизма при помощи трансплантации органнх культур клеток коры надпочечников новорожденных поросят: Автореф. дис. кад. мед. наук. К., 1986. 22 с.
4. Тронько Н.Д., Комиссаренко И.В., Турчин И.С. и др. Перспективный метод компенсации недостаточности эндокринных желез трансплантацией культур клеток // Актуальные проблемы диагностики и лечения эндокринных заболеваний: Тез. докл. симпози. Латв. науч. общ. эндокринолог. Рига, 1988, 155-157.
5. Тронько Н.Д., Комиссаренко И.В., Турчин И.С. и др. Лечение хронического гипокортицизма методом трансплантации культур клеток коры надпочечников : Метод. рекоменд. К., 1990. 18с.
6. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Лысенко А.Г. и др. Трансплантация культур клеток эндокринных желез - новое направление клинической эндокринологии // Эндокринология. К.: Здоров'я, вып. 21, 1991, 79-81.
7. Січінава Р.М., Онищенко Д.С., Корпачова Т.І. та ін. Трансплантація органних культур надниркових залоз - метод лікування хворих на гіпокортицизм // Эндокринология. К.: Здоров'я, вып. 22, 1992, 88-91.
8. Січінава Р.М., Комісаренко І.В., Шептуха А.І. та ін. Трансплантація органних культур надниркових залоз як метод лікування хронічної надниркової недостатності у хворих

після тотальної адреналектомії // Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології: Тез. доп. К., 1995, 164-165.

9. Крехова М.А. Метод приготовления препарата β-глюкуронидазы и его применение для определения 17-оксикортикостероидов мочи // Пробл. эндокринол. гормонотер. 1960, №2, 55-63.
10. Самосудова Н.В., Басс Ж.Ж. Определение общего и фракционного состава 17-кетостероидов мочи методом тонкослойной хроматографии // Тр. по новой аппаратуре и методикам., вып. 5. М., 1967, 42-49.
11. Dörner G., Stahl F. Eine einfache fluorometrische Methode zur Routinebestimmung von freien Cortisol + Corticosteron in Ham // Acta biol. med. germ. 1964, №12, 606-611.

**Показатели гормональной обеспеченности больных с постадреналектомическим гипокортицизмом после трансплантации органной культуры коры надпочечных желез новорожденных поросят**

С.И. Рыбаков, И.В. Комиссаренко, Р.М. Сичинава, И.С. Турчин, О.П. Потиха, Л.М. Сидоренко

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

Предложен метод лечения хронической надпочечниковой недостаточности с помощью трансплантации органной культуры коры надпочечников новорожденных поросят. В результате трансплантации наблюдается стойкая клиническая компенсация гипокортицизма на фоне значительного снижения доз заместительной гормональной терапии в течение 6 мес. Параллельно отмечается улучшение ряда показателей гормональной обеспеченности больных на этапах лечения. Обследовано 94 больных, которым после тотальной адреналектомии по поводу болезни Иценко-Кушинга произведена трансплантация культуры. Выявлено отчетливое возростание базальных уровней кортизола, альдостерона, снижение - кортикотропина в крови, а также повышение величин суточной экскреции с мочой основных метаболитов глюкокортикоидов и андрогенов (17-ОКС, 11-ОКС, 17-КС).

**Hormonal maintenance in patients with adrenal insufficiency after transplantation of organ culture of the adrenal cortex from newborn pigs**

S.Y. Rybakov, I.V. Komisarenko, R.M. Sichinava, I.S.Turchin, O.P. Potikha, L.M. Sidorenko  
*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine*

A method for treatment of chronic adrenal insufficiency with transplantation of organ culture of the adrenal cortex of newborn pigs was proposed. As a result of transplantation stable clinical compensation of adrenal insufficiency was observed during 5-6 months. It was possible to decrease the dose of substitution hormonal therapy at the same time.

We examined 94 patients after total adrenalectomy for Itsenko - Cushing's disease with the purpose to study the hormonal maintenance in these patients after culture transplantation. A distinct increase of basal cortisol, aldosteron and decrease of corticotropin levels in blood was revealed. At the same time there was an increase in daily urinary excretion of main metabolites of glucocorticoids and androgens (17-OKS, 11-OKS, 17-KS).

## ПРИРОДНІ ХАРЧОВІ ВОЛОКНА В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*П.М. Боднар, І. Більська, О.М. Приступюк*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 252601 Київ*

Проведено лікування хворих на цукровий діабет (I типу - 68, II типу - 43) з використанням природних злакових волокон з пшениці, жита та ячменю. Після лікування нормалізується моторика кишечника та усуваються диспептичні розлади, посилюється скорочувальна здатність міокарда. Без змін характеру цукрознижувальної терапії зменшується глікемія та досягає норми вміст фруктозаміну в плазмі крові. Відображенням антиоксидантного впливу лікування є зменшення концентрації малонового діальдегіду в еритроцитах та плазмі крові.

*Ключові слова: діабет цукровий, природні харчові волокна, фруктозамін, скорочувальна здатність міокарда.*

Цукровий діабет є одним із соціально орієнтованих захворювань. За коректної інсулінотерапії та адекватного застосування пероральних цукрознижувальних препаратів не буває гострих ускладнень цієї хвороби. Проблемою, що потребує вирішення, стають хронічні прояви її. Заради збереження працездатності, запобігання діабетичним ангіо- та нейропатіям використовують всілякі програми відновного лікування. В основу більшості з них покладено використання фармацевтичних препаратів з ангіопротекторним чи нейротрофічним типом дії. Великого поширення набули сорбційні препарати, застосовувані з метою вторинної профілактики діабетичних ангіонейропатій [1]. На сьогодні все популярнішим стає використання природних методів та засобів для лікування різноманітних патологій, цукрового діабету зокрема. Спостерігається посилення інтересу до природних харчових волокон з метою зменшення негативного впливу рафінованих продуктів.

До складу харчових волокон належать: некрохмальні полісахариди (целюлоза, геміцелюлоза, пектин, гуар), лінгін, рослинні камеді та слизи, аміносахари грибів (хітин), білки та воски, що не перетравлюються. Найбільший вміст харчових волокон у пшеничних та житніх висівках (35-55%) і овочах (20-24%). Найсприятливіший вплив харчові волокна справляють при захворюваннях серцево-судинної системи (атеросклероз, ІХС, гіпертонічна хвороба), органів травлення (закреп, виразкова хвороба, запальні процеси, синдром подразненої товстої кишки), ожирінні та цукровому діабеті [2]. Епідеміологічні дослідження засвідчили, що ризик розвитку ІХС в кілька разів більший у тих регіонах, де мало вживають харчових волокон. Збільшення споживання їх до 30-40 г на добу запобігає розвитку атеросклерозу та зменшує вірогідність ІХС [3]. У хворих на цукровий діабет дієта із вмістом харчових волокон 82 г на добу сприяє зниженню холестерину, глюкози в плазмі крові та дозволяє зменшувати дози інсуліну чи пероральних цукрознижувальних засобів [4-6].

Значна кількість захворювань, де харчові волокна справляють позитивний вплив, дає підставу розглядати їх не як прості сорбенти природного походження, а складові харчування, які впливають на метаболічні процеси

в організмі. Сорбуючи на собі рідину та іони, вони впливають на водно-електролітний обмін. Завдяки поглинанню води збільшується об'єм хімусу та посилюється механічне подразнення кишок. Полісахариди харчових волокон лише частково зазнають впливу гідролаз у тонкій кишці. Більша кількість їх розщеплюється у товстій кишці під впливом бактеріальних позаклітинних гідролаз з утворенням моносахаридів. Вони, в свою чергу, в процесі метаболізму стають джерелом молочної кислоти, коротколанкових монокарбонічних кислот, водню, вуглекислого газу, які, всмоктуючись у товстій кишці, використовуються для потреб організму [4].

Дане дослідження проведено з метою вивчення клінічних та метаболічних ефектів використання природних харчових волокон у комплексі терапії хворих на цукровий діабет.

## Матеріали та методи дослідження

Лікуванням та обстеженням охоплено 111 хворих на цукровий діабет, з них 68 осіб - на інсулінозалежний тип захворювання (ІЗД) та 43 - на інсулінонезалежний тип діабету (ІНД). Хворі на ІЗД були у віці 17-69 років ( $44,49 \pm 2,85$  року в середньому) з тривалістю захворювання від уперше діагностованих випадків до 35 років. Хворі на ІНД мали вік від 41 до 74 років ( $57,52 \pm 1,55$  року в середньому). Всі вони госпіталізовані до стаціонару в стані декомпенсації. Група порівняння, що складалася з 65 осіб, була аналогічною дослідній за типом цукрового діабету, віком хворих, тривалістю захворювання. Кожному хворому старанно пояснювали засади обстеження та мету дослідження. Всі дослідження проведено за повної згоди хворих. Пацієнти перебували на дієті та одержували цукрознижувальну чи замісну терапію. Хворі з групи порівняння отримували специфічне лікування та медикаменти згідно з проявами захворювання за усталеною в клініці схемою. У дослідній групі призначали лише гіпоглікемізуючу терапію та природні харчові волокна (по 45 г на добу висівок з ячменю, пшениці та жита впродовж 14 діб). Добову дозу висівок запарювали окропом, настоювали 16 годин та приймали в рівних пропорціях упродовж дня через півтори години після їжі.

Стан пацієнтів контролювали за результатами клінічних обстежень, даними клініко-лабораторних та функціональних методів дослідження. Стан вуглеводного обміну оцінювали за вмістом глюкози в капілярній крові та фруктозаміну в плазмі крові [7]. Вміст холестерину в плазмі крові, ліпопротеїнах високої густини (ЛПВГ) - апаратом "Рефлотрон" фірми "Берінгер Манхайм" за допомогою тест-смужок. Рівень кінцевого продукту ліпідної пероксидації - малоний діальдегід (МДА) - у плазмі крові та еритроцитах визначали колориметрично в реакції з тіобарбітуровою кислотою [8]. Скорочувальну здатність міокарда досліджували за допомогою полікардіоаналізатора ПКА-4-01 з автоматичним аналізом даних за програмою блоку пам'яті полікардіоаналізатора. Фізичну працездатність хворих оцінювали за відстанню, котру вони могли пройти без втоми, болю та корчів у литкових м'язах. Результати досліджень опрацьовували за методами варіаційної статистики, використовуючи параметричні показники [9].

## Результати досліджень та їх обговорення

Лікування з використанням природних харчових волокон має сприятливий вплив на хворих на цукровий діабет. Свідченням цього є зникнення симптомів діабету: спраги, полідипсії, полакіурії. Також зникли біль у ногах та корчі в литкових м'язах у спокійному стані. Зменшились у 14,5% та зникли у 54% симптоми хронічних неврологічних ускладнень діабету: біль у руках, затерпання пальців рук та ніг. Зміни показників вуглеводного обміну наведені в табл. 1. Як помітно з даних таблиці, вживання харчових волокон сприяє компенсації порушень, спричинених цукровим діабетом. Про це свідчить зменшення вмісту глюкози в капілярній крові натще та за харчового навантаження. Глікемія за харчового навантаження зменшується до цифр, властивих компенсованому діабету. Про стійкість та стабільність зменшення глікемії свідчить зниження вмісту фруктозаміну в плазмі крові

Таблиця 1. Вплив природних харчових волокон на показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет (M ± m)

Показник	ІЗД (n = 68)			ІНД (n = 43)		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Глікемія натще, ммоль/л	12,99 ± 0,79	9,22 ± 0,52	<0,01	11,89 ± 0,65	9,60 ± 0,49	<0,01
Глікемія впродовж дня, ммоль/л	11,07 ± 0,81	9,04 ± 0,61	<0,05	12,17 ± 0,92	8,71 ± 0,60	<0,01
Фруктозамін плазми крові, мкмоль/л	420,0 ± 10,0	270,0 ± 10,0	<0,01	380,0 ± 20,0	260,0 ± 10,0	<0,01
Холестерин плазми крові, ммоль/л	7,53 ± 0,33	6,28 ± 0,26	<0,01	8,54 ± 0,50	6,64 ± 0,35	<0,01
Індекс атерогенності, ум. од.	2,54 ± 0,13	1,47 ± 0,12	<0,01	3,18 ± 0,21	2,54 ± 0,16	<0,01
Вміст МДА в плазмі крові, ммоль/л	3,91 ± 0,15	3,05 ± 0,17	<0,01	3,81 ± 0,21	3,04 ± 0,16	<0,01
Вміст МДА в еритроцитах, мкмоль/л	15,42 ± 0,75	13,06 ± 0,69	<0,01	14,59 ± 1,20	12,46 ± 1,09	>0,05

у хворих на ІЗД та ІНД. Оскільки вміст фруктозаміну відображає середню глікемію впродовж 10-14 діб, то зменшення його підтверджує цукрознижувальну дію природних харчових волокон у хворих на діабет. Підставою для такого висновку є те, що дози інсуліну чи цукрознижувальних препаратів не збільшували, а лише зменшували їх при появі гіпоглікемічних станів під час лікування.

У хворих з групи порівняння, котрих лікували без застосування природних харчових волокон, показники вуглеводного обміну залишались за аналогічний термін лікування без змін. Глікемія натще у них до лікування дорівнювала в середньому  $12,09 \pm 0,18$  ммоль/л, через 14 діб терапії -  $9,83 \pm 0,21$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ). Глікемія у разі харчового навантаження складала відповідно  $13,47 \pm 0,32$  ммоль/л та  $11,03 \pm 0,39$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ). Вміст фруктозаміну у плазмі крові дорівнював  $460 \pm 11$  мкмоль/л до лікування та  $390 \pm 12$  мкмоль/л після нього ( $P > 0,05$ ). Наведені дані свідчать про те, що лікування без використання харчових волокон не дає змоги досягти компенсації діабету через 14 діб терапії. Крім того, хворим було збільшено дози глібенкламіду в середньому на 7,5 мг та препаратів інсуліну - на 8-12 ОД на добу.

Як помітно з табл.1, використання в комплексі лікування хворих на діабет природних харчових волокон сприяє також поліпшенню показників ліпідного обміну. Зокрема, вірогідно зменшується вміст холестерину в плазмі крові у хворих як на ІЗД, так і на ІНД. Особливо це помітно у хворих на ІНД, у котрих вміст холестерину в плазмі крові до лікування становив понад допустиму величину норми. Вміст холестерину в ЛПВГ

залишився без змін. До лікування у хворих на ІЗД його було  $1,86 \pm 0,10$  ммоль/л, після лікування -  $1,95 \pm 0,09$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ). У хворих на ІНД ці цифри були відповідно  $1,54 \pm 0,11$  ммоль/л та  $1,72 \pm 0,12$  ммоль/л. Разом із тим зміни індексу атерогенності були суттєвими. Спостерігалось вірогідне зменшення його у хворих з обома типами діабету. У хворих на ІЗД він зменшився з  $2,54 \pm 0,13$  до  $1,97 \pm 0,12$  ум. од. ( $P < 0,01$ ), у хворих на ІНД - з  $3,18 \pm 0,20$  до  $2,34 \pm 0,16$  ум. од. ( $P < 0,01$ ).

З наведених даних зрозуміло, що зменшення загального вмісту холестерину в плазмі крові відбувається за рахунок фракцій ліпопротеїнів низької та дуже низької густини. А саме з цими фракціями ліпопротеїнів асоціюються процеси атерогенезу.

У групі порівняння суттєвих змін щодо вмісту холестерину в плазмі крові не спостерігали. До лікування він складав  $6,24 \pm 0,24$  ммоль/л, після нього -  $6,03 \pm 0,17$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ). Не спостерігали також змін індексу атерогенності, котрий дорівнював  $2,03 \pm 0,28$  ум. од. до лікування та  $1,98 \pm 0,31$  ум. од. після нього ( $P > 0,05$ ).

Отже, як свідчать наведені вище результати досліджень, за аналогічний термін лікування хворих на цукровий діабет з використанням харчових волокон та без них, зменшення вмісту холестерину в атерогенних фракціях ліпопротеїнів плазми крові досягли лише у випадку використання природних харчових волокон.

Активізація процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у хворих на цукровий діабет розглядається як чинник, що сприяє розвитку ангіонейропатії та прогресуванню атеросклерозу [9]. Використання злакових волокон справляє антиоксидантну дію. За нашими даними, вміст МДА в плазмі крові та еритроцитах зменшився у хворих дослідної групи (табл.1). У плазмі зменшення МДА спостерігається у хворих на ІЗД та ІНД. В еритроцитах вміст МДА зменшується лише у хворих на ІЗД. У групі порівняння вміст МДА через 14 діб лікування залишається на тому самому рівні, що й на початку лікування. В плазмі його було  $1,78 \pm 0,34$  до лікування та  $1,74 \pm 0,31$  ммоль/л після нього, відповідно в еритроцитах -  $10,64 \pm 0,23$  та  $10,13 \pm 0,32$  мкмоль/л ( $P > 0,05$ ).

Під впливом лікування з використанням харчових волокон злаків спостерігаються також зміни в стані серцево-судинної системи (табл.2). Як свідчать наведені дані, у третини хворих зникає біль у серці й вони не потребують прийому препаратів з антиангінальним типом дії. У половини хворих зникають порушення серцевого ритму, котрі спостерігались до початку лікування. В групі порівняння подібних змін не спостерігали.

Поліпшувалась скорочувальна здатність міокарда, що підтверджується результатами сонографії серця. Передньо-задній розмір лівого шлуночка в систолу зменшився з  $3,72 \pm 0,08$  см до  $3,42 \pm 0,08$  см ( $P < 0,05$ ). Ударний об'єм серця збільшився з  $66,28 \pm 2,01$  до  $72,23 \pm 0,79$  см<sup>3</sup> ( $P < 0,05$ ). Зросла фракція викиду з  $53,03 \pm 1,11\%$  до  $59,78 \pm 1,13\%$  ( $P < 0,05$ ). Саме цим може бути пояснене поліпшення гемодинамічного забезпечення фізичної роботи. Відстань, котру хворі могли проходити без втоми, до лікування була в межах від 300 до 3600 м. Після лікування з використанням природних харчових волокон злаків вона зросла в середньому у 1,5 рази. Подібного приросту фізичної активності у хворих на цукровий діабет, що перебували на традиційній терапії, не спостерігалось. Лікування без

Таблиця 2. Динаміка клінічних показників стану серцево-судинної системи під впливом лікування харчовими волокнами (%)

Клінічний показник	Група контролю			Дослідна група		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Біль у серці	81,1	67,6	>0,05	86,4	67,8	<0,05
Порушення серцевого ритму	48,6	40,5	>0,05	45,8	27,1	<0,05
Прийом антиангінальних препаратів	74,4	62,2	>0,05	83,1	64,4	<0,05

використання харчових волокон сприяє лише збільшенню в 1,1 рази фракції викиду. Всі інші показники скорочувальної здатності міокарда залишаються без змін.

Поліпшення структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на діабет у разі призначення їм у комплексній терапії природних харчових волокон ми пов'язуємо з нормалізацією вуглеводного обміну та антиоксидантним впливом лікування. Спостерігається негативна лінійна кореляція між вмістом фруктозоаміну ( $r = -0,49$ ), МДА ( $r = -0,79$ ) у плазмі крові та скорочувальною здатністю міокарда.

Ефективним виявилось використання природних харчових волокон у пацієнтів з проявами розладів органів травлення. Печія, гіркота в роті, здуття живота, періодичний біль у правому підребер'ї зникали зовсім. Досить сприятливо діють харчові волокна на пацієнтів, що скаржаться на закреп. Завдяки вживанню харчових волокон випорожнення кишок стають регулярними.

Отже, застосування природних харчових волокон злаків для лікування хворих на цукровий діабет є виправданим та доцільним. Сприяючи компенсації порушень, зумовлених цукровим діабетом, природні харчові волокна є додатковим засобом лікування ускладнень, породжених "глюкозною інтоксикацією".

## Висновки

1. Використання природних харчових волокон злаків у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет сприяє компенсації його порушень та підвищує стійкість її.
2. Після курсу лікування з використанням природних харчових волокон зменшується активність ліпідної пероксидації та збільшується антиоксидантний потенціал у хворих на цукровий діабет.
3. Після лікування з використанням природних харчових волокон у хворих на цукровий діабет посилюються скорочувальна здатність міокарда, моторика кишок та збільшується фізична працездатність.
4. У дієтичних програмах хворих на цукровий діабет доцільним є додавання природних харчових волокон злакових культур у дозі 45 г висівок на добу.

## Література

1. Боднар П.М. Ентеросорбенти в ендокринології // Ліки. 1996, N 5-6, 55-59.

2. Дубинин В.В., Бабин В.Н. Клинические и метаболические эффекты применения пищевых волокон //Клин. мед. 1990, N 1, 15-21.
3. Беюл Е.А., Горунова Н.Н. Значение пищевых волокон в питании // Клин. мед. 1987, № 2, 123-127.
4. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.В., Цаликян Т.А. Сравнительная эффективность различных видов пищевых волокон в коррекции углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом // Вопр. питания. 1993, N 3, 9-13.
5. Вайнштейн С.Г., Жулкевич И.Г., Дудукин М.С., Черно Н.К. Пищевые волокна как модификаторы гомеостаза у больных сахарным диабетом //Терап. архив. 1987, N 11, 29-31.
6. Вайнштейн С.Г., Масик А.М. Влияние пшеничных отрубей на показатели глюкозотолерантного теста у здоровых // Казанский мед. журнал. 1985, N 1, 13-14.
7. Koberstein K., Sowodnick B., Ebinger Th. Methodische und klinische Aspekten zur Fruktosaminebestimmung mit einem verbesserten Test //Lab. Med. 1980, N 14, 460-465.
8. Гончаренко М.С., Латинава А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лабор. дело. 1985, N 1, 60-61.
9. Минцер А.П., Уваров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. К.: Вища школа, 1990. 332 с.

#### **Природные пищевые волокна в лечении больных сахарным диабетом**

П.Н. Боднар, И. Бильска, А.М. Приступюк

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 252601 Киев*

Проведено лечение больных сахарным диабетом (68 - инсулинозависимым, 43 - инсулинонезависимым) с использованием природных пищевых волокон из пшеницы, ржи и ячменя. После лечения нормализуется моторика кишечника, устраняются диспептические расстройства, усиливается сократительная способность миокарда. Без изменений сахароснижающей терапии уменьшается гликемия и достигает нормы содержание фруктозамина в плазме крови. Отображением антиоксидантного влияния терапии является снижение содержания малонового диальдегида в эритроцитах и плазме крови.

#### **Natural food fiber used for the treatment of diabetic patients**

P. Bodnar, I. Biliska, O. Prystupkiuk

*A.A. Bogomolets National Medical University, 252004 Kyiv, Ukraine*

Natural food fiber of wheat, rye and barley cereals was used for the treatment of 68 IDDM patients and 43 NIDDM patients. After the treatment intestine contraction returned to norm, dyspeptic failure eliminated and myocardial contraction ability improved. Fructoseamin content in blood plasma normalized, glycemia decreased without changes in hipoglycemic therapy. Decrease of MDA concentration in erythrocytes and blood plasma reflected antioxidant influence of the treatment.

## ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ У ВІДДАЛЕНИЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД

*В.М. Дубовик*

*Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, 310002 Харків*

Вивчався вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на перебіг аутоімунного тиреоїдиту у 30 хворих, оперованих 2 роки тому. Оцінка проводилась за даними клініко-імунологічних показників в строки до 3 міс. Було відзначено поліпшення клінічного стану хворих, позитивні зміни імунологічних показників, а саме: збільшення Т-лімфоцитів-супресорів, нормалізація імунорегулюючого індексу і зменшення індексів антитіл до тиреоглобуліну та мікросомального антигену. Ефект був стійкий і зберігався в строки дослідження до 3 міс. Одержані дані свідчать про ефективність та патогенетичність лікувальної дії низькоінтенсивного лазерного випромінювання у хворих на аутоімунний тиреоїдит.

*Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, низькоінтенсивне лазерне випромінювання, лікування.*

З моменту описання доктором Хашімото чотирьох випадків аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) минуло лише три чверті сторіччя, але за цей час захворювання перейшло із розряду казуїстики в одну із найактуальніших проблем тиреоїдології. Частота його, за даними різних авторів, складає від 20 до 40% від усіх захворювань щитовидної залози [1, 2] і рівень захворюваності продовжує зростати. У 1996 році в Україні було зареєстровано 44347 хворих на АІТ, що складає 108,6 на 100 тис дорослого населення [3].

Лікування АІТ є складним та до кінця не вирішеним завданням. Зараз уже можна з упевненістю говорити, що оперативне втручання, як основний метод терапії, вже залишилося в минулому, оскільки резекція щитовидної залози (ЩЗ) не може зупинити патологічний аутоімунний процес, генетично детермінований дефектом системи імунного нагляду. З патогенетичної точки зору, обґрунтована тотальна тиреоїдектомія, під час якої повністю видаляють орган-мішень, тобто патологічне коло розривають за рахунок усунення аутоантигена. Але, навіть якщо не брати до уваги технічну складність такої операції і більшу кількість ускладнень, проблеми, що виникають за компенсації гіпотиреозу, який обов'язково виникає, значно знижують цінність цього методу. За даними деяких авторів [4], у третини хворих компенсації не вдається досягти взагалі.

Кількість оперативних втручань з приводу аутоімунного тиреоїдиту становить 4,2-5,1% від числа операцій на ЩЗ [5]. Оперативне лікування загострює перебіг аутоімунних процесів, прискорює розвиток гіпотиреозу, тому операція - це крок вимушений і показання до неї обмежені. Хірургічне лікування призначають лише у разі стиснення зобом органів ший і за неможливості виключити наявність злоякісного новоутворення ЩЗ. Прооперовані хворі потребують подальшого тривалого, часто довічно-

го, лікування із застосуванням патогенетичних засобів. Вибір таких засобів становить дуже складну проблему [1].

Зараз більшість дослідників підтримують теорію патогенезу АІТ, як захворювання, що розвивається внаслідок генетично обумовлених змін імунологічної реактивності організму. Порушення імунітету проявляється зниженням активності Т-лімфоцитів-супресорів, що дозволяє виживати "забороненим" клонам Т-лімфоцитів, органоспецифічним до ЩЗ. Такі клони "заселяють" ЩЗ та взаємодіють з її антигенами безпосередньо і через Т-хелпери, кооперація з якими в умовах пошкодження тироцитів активує В-лімфоцити і продукцію антитиреоїдних антитіл. Наслідком цього є лімфоплазмоцитарна інфільтрація ЩЗ, пошкодження фолікулярного епітелію, зниження функціональної активності органа [6-8]. Отже, розв'язання проблеми лікування АІТ лежить саме у площині засобів, які здатні відновлювати рівновагу в системі імунологічного нагляду. Таких засобів на сьогодні відомо чимало. Це тиреоїдні препарати, препарати загрудинної залози, кортикостероїди, левамізол та ін. Але їх застосування істотно обмежується недостатньою ефективністю, індивідуальною переносністю, алергічними реакціями, побічною дією.

В останні роки особливу увагу привертають імуномодулюючі якості низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ). Це пояснюється ще й тим, що зараз з'явилося багато компактних та зручних у використанні напівпровідникових терапевтичних лазерних апаратів, які дозволяють лікарю вибирати потрібні параметри випромінювання, здійснювати автоматичну корекцію впливу за допомогою пристрою для біокерування лазерним випромінюванням [9].

У літературі зустрічаються численні повідомлення про успішне застосування низькоінтенсивної лазеротерапії (ЛЗ-терапії) при лікуванні захворювань, в патогенезі яких аутоімунний компонент займає не останнє місце. Це ревматоїдний артрит, хронічний гломерулонефрит, бронхіальна астма, цукровий діабет. Оцінюючи імунокоригуючий вплив НІЛВ, автори відзначають такі зміни, як вірогідне підвищення рівнів Т-лімфоцитів загальних та Т-супресорів, зниження кількості Т-хелперів та О-клітин, нормалізацію індексу Тх/Тс. Окремо треба зазначити, що лікувальний ефект лазеротерапії був виражений більшою мірою, ніж у разі застосування традиційних методів [10-12].

Застосовувалось лазерне випромінювання і для лікування аутоімунного тиреоїдиту. Підставою спочатку була, як правило, неефективність традиційної терапії. Автори використовували гелій-неонові та напівпровідникові лазери, впливали НІЛВ на проекцію ЩЗ, судинні зони, біологічно активні точки у хворих на гіпертрофічну форму АІТу. Було одержано позитивні результати [13-15]. Але також є одиничні дані, що вплив НІЛВ на проекцію ЩЗ призводить до загострення аутоімунного процесу [16]. Отже, відсутність єдиної точки зору на використання лазерного випромінювання для лікування аутоімунного тиреоїдиту стало підставою для поглибленого вивчення цього питання.

З метою дослідження дії НІЛВ на перебіг хвороби Хашімото раніше було проведено вивчення морфологічних змін у кролів з експериментальним аутоімунним тиреоїдитом після курсового лазерного впливу. Виявлено, що НІЛВ гальмує аутоімунну агресію в ЩЗ, зменшує лімфоплазмо-

цитарну інфільтрацію, відновлює структуру та функцію паренхіми ЩЗ на тлі припинення інволюційних процесів та активації лімфоцитопоезу у загроудинній залозі.

Позитивні результати експериментального дослідження і літературні дані стали підставою для запровадження лазеротерапії у клінічну практику.

## Матеріали та методи дослідження

Лазеротерапію проводили за допомогою напівпровідникового АЛТ "Мустанг-біо" (Росія), довжина хвилі 0,89 мкм. Застосовували матрицю МЛОІК, в якій розташовано 10 лазерних діодів, кожний з яких у імпульсі давав 5 Вт, площа випромінювання становила 12 см<sup>2</sup>, тривалість імпульсу - 100 нс. Оскільки НІЛВ найефективніший у разі впливу безпосередньо на орган-мішень, випромінювання спрямовувалось на проекцію ЩЗ контактено, протягом 60 с на кожен частку. Доза лазерного випромінювання за один сеанс становила 0,005 Дж/см<sup>2</sup>. Курс лікування складався із 7-14 процедур. Ускладнень після курсу НІЛВ не відзначалось. Всі хворі були обстежені через 7-14 діб від початку лазеротерапії, через 14 діб та 90 діб після її завершення. У ці строки вивчено особливості лазерного впливу на клінічні прояви хвороби та показники клітинного і гуморального антитиреоїдного імунітету. Вивчення індексів антитіл до тиреоглобуліну та мікросомального антигену проводилося імуноферментним методом в модифікації Г.С. Кулакової. Стан клітинного імунітету визначали методом розеткиутворення по Фримелю.

У хірургічному відділенні лікування за допомогою НІЛВ було проведено у 30 хворих, 2 роки тому оперованих з приводу гіпертрофічної форми АІТу. Показаннями до операції були явища стиснення зобом органів шиї, неможливість виключити наявність злоякісного новоутворення. Виконували субтотальну та економну резекції ЩЗ. Діагноз АІТ був підтверджений гістологічними дослідженнями видаленої частини ЩЗ. Вік хворих складав від 25 до 55 років, всі вони - жінки. У пацієнок, спеціально відібраних нами для ЛЗ-терапії, не було хронічних інфекцій. З супровідних захворювань відзначалися вегето-судинна дистонія, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця. На час обстеження ці хвороби знаходилися у стані ремісії і не потребували вживання специфічних ліків. Всі хворі перебували у нас під диспансерним спостереженням, постійно отримували препарати ЩЗ (тиреоїдин 0,05-0,15 г/добу, або L-тироксин по 50-150 мг/добу). Під час обстеження 19 хворих скаржились на підвищену стомлюваність, зниження працездатності, сонливість, набряки, що зумовило необхідність у збільшенні дози замісної терапії. Функціональний стан ЩЗ у цих хворих розглядався нами як медикаментозно субкомпенсований гіпотиреоз. Досягнути повної компенсації недостатності тиреоїдної функції не вдавалося через побічну дію заміщувальної терапії. У хворих була визначена напруженість гуморального антитиреоїдного імунітету та значні зміни у клітинному імунітеті. У 11 хворих клінічний стан був задовільний, еутиреоїдний, але і у них спостерігалися значні порушення з боку системи імунного нагляду.

Таким чином, приводом до проведення ЛЗ-терапії стали порушення функціональної активності ЩЗ та несприятливі зміни з боку клітинного імунітету.

Треба зазначити, що через 2 роки після операції обсяг оперативного втручання (економна чи субтотальна резекція ЩЗ) майже не відбивався на клінічному стані хворих. Швидкість згасання функціональної активності ЩЗ, очевидно, в першу чергу залежала від активності аутоімунної агресії, що пошкоджує тиреоїдну паренхіму.

## Результати досліджень та їх обговорення

Після завершення курсу НІЛВ більшість хворих відзначала значне поліпшення самопочуття - зникли набряки, підвищилась працездатність, зменшилася сонливість та стомлюваність. За даними ультразвукового дослідження та термографії, у більшості хворих виявлено зменшення розмірів ЩЗ та осередків лімфоїдної інфільтрації в ній. Позитивна клінічна динаміка стала підставою для зменшення дози препаратів замісної терапії у таких пацієнтів.

Під час вивчення ефективності впливу НІЛВ на імунологічні показники хворих виявлено деякі закономірності. Так, після 7-го сеансу дещо збільшилися індекси антитиреоїдних антитіл, але вже по закінченні курсу

ці показники мали тенденцію до зменшення. Вірогідність даної тенденції зауважена нами і під час обстеження через 90 діб (табл. 1). При вивченні стану клітинного імунітету (табл. 2) особливу увагу звернуло на себе підвищення рівня Т-супресорів, показники яких залишилися в межах норми і через 3 міс після лазеротерапії. Нормалізувався і імунорегулюючий індекс (відношення Т-хелперів до Т-супресорів). Не було виявлено вірогідної динаміки показників Т-хелперів та активних Т-лімфоцитів.

Таблиця 1. Показники гуморального антитиреоїдного імунітету у хворих, оперованих 2 роки тому з приводу АІТ, у різні строки після НЛПВ

Строк нагляду та кількість хворих	Статистичний показник	Показник індексу антитіл	
		до тиреоглобуліну	до мікросомального антигену
1. До ЛЗ-терапії	n=30 $X \pm S_x$	0,88 ± 0,07	0,71 ± 0,05
2. 7 діб з початку ЛЗ-терапії	n=30 $X \pm S_x$ $P_{1-2}$	1,12 ± 0,09 < 0,05	0,88 ± 0,06 < 0,05
3. 14 діб з початку ЛЗ-терапії	n=28 $X \pm S_x$ $P_{1-3}$	0,83 ± 0,08 > 0,1	0,64 ± 0,04 > 0,1
4. 14 діб після проведення курсу ЛЗ-терапії	n=25 $X \pm S_x$ $P_{1-4}$	0,60 ± 0,07 < 0,02	0,49 ± 0,07 < 0,05
5. 3 міс після проведення курсу ЛЗ-терапії	n=24 $X \pm S_x$ $P_{1-5}$	0,62 ± 0,09 < 0,05	0,52 ± 0,05 < 0,05

Примітка. P - вірогідність різниці показників груп, що порівнюються.

Таблиця 2. Показники клітинного імунітету у хворих, оперованих 2 роки тому з приводу АІТ у різні строки після НЛПВ

Група, строк нагляду	Статистичний показник	Т-лімфоцити, відносна кількість, %				Відношення Т-хелперів до Т-супресорів
		загальні	супресори	хелпери	активні	
1. Здорові донори	n=34 $X = S_x$	70,90±2,20	17,42±1,00	49,51±2,70	25,51±2,00	2,84±0,19
2. До ЛЗ-терапії	n=30 $X \pm S_x$ $P_{1-2}$	65,00±4,24 > 0,1	12,00±1,02 < 0,02	49,16±2,61 > 0,1	31,33±3,38 > 0,1	4,09±0,53 < 0,05
3. 7 діб з початку ЛЗ-терапії	n=30 $X \pm S_x$ $P_{1-3}$ $P_{2-3}$	71,75±5,31 > 0,1 > 0,1	14,82±1,21 > 0,1 > 0,1	50,25±4,54 > 0,1 > 0,1	38,25±3,32 < 0,001 < 0,01	3,39±0,38 > 0,1 > 0,1
4. 14 діб з початку ЛЗ-терапії	n=28 $X \pm S_x$ $P_{1-4}$ $P_{2-4}$	68,50±4,50 > 0,1 > 0,1	16,75±1,36 > 0,1 < 0,05	55,00±4,00 > 0,1 > 0,1	35,50±3,50 < 0,02 > 0,1	3,28±0,87 > 0,1 > 0,1
5. 14 діб після проведення курсу ЛЗ-терапії	n=25 $X \pm S_x$ $P_{1-5}$ $P_{2-5}$	75,00±4,00 > 0,1 > 0,1	16,50±1,50 > 0,1 < 0,05	48,00±4,58 > 0,1 > 0,1	34,00±4,00 > 0,1 > 0,1	2,86±0,28 > 0,1 < 0,05
6. 90 діб після проведення курсу ЛЗ-терапії	n=24 $X \pm S_x$ $P_{1-6}$ $P_{2-6}$	70,60±3,80 > 0,1 > 0,1	19,20±2,29 > 0,1 < 0,02	51,20±1,32 > 0,1 > 0,1	30,40±1,83 > 0,1 > 0,1	2,66±0,26 > 0,1 < 0,01

Примітка. P - вірогідність різниці показників груп, що порівнюються.

Таким чином, використання методу НІЛВ у хворих, оперованих з приводу АІТ, довело його клінічну ефективність. Це проявляється в поліпшенні клінічного стану, в підвищенні Т-супресорної активності, в нормалізації імунорегулюючого індексу та у зниженні індексів антитиреоїдних антитіл, що свідчить про його патогенетичну дію. Стабільність позитивних змін з боку показників імунного статусу зберігається в строки обстеження до 3 міс, що вказує на тривалість імюнокоригуючого ефекту. До того ж процедура не вимагає багато часу, комфортна, може використовуватися в амбулаторних умовах.

Але звертають на себе увагу деякі обставини. Навіть у разі застосування мінімальної терапевтичної дози  $0,005 \text{ Дж/см}^2$  при впливі на ЩЗ було виявлено короточасний "феномен загострення", що проявився у збільшенні індексів антитиреоїдних антитіл. Очевидно, це було зумовлено посиленням процесів мікроциркуляції у ЩЗ, інтенсивнішим "вимиванням" антигенактивного колоїду і реакцією з боку імюнокомпетентних клітин. Значення цього феномену не однозначне. З одного боку, можливо, це закономірна реакція на вплив лазерного випромінювання, яка часто спостерігається при лікуванні хронічних захворювань і не впливає на ефективність лікування, а з іншого боку, це може бути проявом побічної дії лазеротерапії, якої можна уникнути. Якщо так, то збільшення дози лазерного випромінювання, безпосередньо спрямованого на ЩЗ, має очевидні обмеження. Подальше посилення коригуючого впливу лазерного випромінювання на імунну систему може бути досягнуто через його вплив на кров у проекції судинних зон (або) за грудинну залозу в її проекції.

Взагалі треба зазначити, що вибір оптимальних параметрів лазеротерапії аутоімунного тиреоїдиту, особливо у комплексі з оперативним лікуванням, це проблема, яка потребує подальших досліджень.

## Література

1. Левит И.Д. Аутоиммунный тиреоидит (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Челябинск: Юж.-Урал. кн. изд-во, 1991. 256 с.
2. Киселева Т.П., Абрамова Ф.А. Характеристика эутиреоидной формы аутоиммунного тиреоидита // Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Всесоюз. симпозиум по хирург. эндокринологии. Харьков, 1991, 40-42.
3. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 1996 рік: 3б. табл. К.: Укр. наук.-практ. центр ендокрин. хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин / Під ред. А.Д. Чорноброва, К.А. Фаюк, І.В. Комісаренка. К., 1997, табл. 18.
4. Аширов А.А., Романчишен А.Ф., Акинчев А.Л. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения АИТ // Хирургия эндокринных желез: Матер. 4 Рос. симпозиум. хирург. эндокринологии (Уфа, 26-28 сент. 1995). СПб, 1995, 8-10.
5. Калинин А.П. Аутоиммунный тиреоидит: Метод. рекоменд. М., 1991. 19 с.
6. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Голубка Т.В. и др. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней. К.: Здоров'я, 1985. 160 с.
7. Калинин А.П., Киселева Т.П. Аутоиммунный тиреоидит. Екатеринбург, 1991. 37 с.
8. Сакаева Н.А. Аутоиммунный тиреоидит // Вопросы эндокринологии: респ. сб. науч. тр. М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 1989, 145-149.
9. Козлов В.Н., Буйлин В.А. Лазеротерапия с применением АЛТ "Мустанг". М.: Аспект-пресс, 1995. 143 с.
10. Зарембо И.А. Влияние лазеротерапии на клеточное звено иммунитета у больных инфекционно-зависимой формой бронхиальной астмы // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: Матер. Всесоюз. симпозиум. (Обнинск, июнь 1991). Обнинск, 1991, 52-54.

11. Мягков Н.Н., Назаров Л.С., Ярема Н.З. Опыт использования лазерной терапии в лечении больных ревматоидным артритом и хроническим гломерулонефритом // Применение лазеров в медицине: Тез. докл. К., 1985, с. 164.
12. Михальчишин Г.П. Вплив лазерної терапії на імунний статус хворих на цукровий діабет: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1996. 23 с.
13. Зубкова С.Т. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении больных с эндокринной патологией // Сб. науч. докл., тез. и методик по лазерной медицине, ч. 1. К., 1995, с. 49.
14. Буддыгина Ю.В. Влияние лазерного излучения на иммунологические показатели у больных с гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита // Сб. науч. докл., тез. и методик по лазерной медицине, ч.1. К., 1995, с. 18.
15. Спринчук Н.А. Вегетативна регуляція серця, функціональний стан церебральних і периферичних судин у дітей з гіпертрофічною формою аутоімунного тиреоїдиту: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1995. 25 с.
16. Роздильская О.Н., Роздильский С.Н., Климчук О.В. Лазерное излучение низкой интенсивности в лечении заболеваний щитовидной железы // Применение лазеров в медицине и биологии: Матер. 7 междунауч.-практ. конф. (Ялта, 24-30 сент. 1996). Харьков, 1996, 38-39.

**Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на клинико-иммунологические показатели у больных аутоиммунным тиреоидитом в отдаленном послеоперационном периоде**  
 В.Н. Дубовик

*Украинский НИИ фармакоterapiи эндокринных заболеваний, 310002 Харьков*

Изучалось влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на течение аутоиммунного тиреоидита у 30 больных, оперированных 2 года назад по поводу данного заболевания. Оценивались клинико-иммунологические показатели в сроки до 3 месяцев. Было выявлено улучшение клинического состояния больных, позитивные изменения иммунологических показателей, а именно - увеличение количества Т-лимфоцитов-супрессоров, нормализация иммунорегулирующего индекса и уменьшение индексов антител к тиреоглобулину и микросомальному антигену. Эффект был стойкий и сохранялся в сроки исследования до 3-х месяцев. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и патогенетичности лечебного действия низкоинтенсивного лазерного излучения у больных аутоиммунным тиреоидитом.

**The influence of low-intensive laser radiation on clinical and immunologic parameters in patients with autoimmune thyroiditis two years after surgery**  
 V.Dubovic

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

The effect of low-intensive laser radiation on autoimmune thyroiditis was studied in 30 patients who were operated two years ago for the said disease. Clinical and immunologic parameters were evaluated during three month period. The improvement of clinical state, immunologic parameters was found: the number of T-lymphocyte suppressors increased while thyroglobulin and microsomal antigen antibodies indices decreased. The effect persisted during three months. The data obtained prove the effectiveness and pathogenetic character of low-intensive laser radiation in patients with autoimmune thyroiditis.

## THE POSSIBLE INVOLVEMENT OF PROLACTIN IN DIRECT AND INDIRECT ESTROGEN ACTION ON THE ADRENAL CORTEX OF THE RAT

*Yu.Yu. Sautin, N.D. Tronko, H.I. Kovzun, A.S. Mikosha*

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

The possibility of the prolactin (PRL) involvement in realization of estrogen action in the adrenal cortex was studied. Effect of estrogen was evaluated by changes of the DNA, RNA and protein biosynthesis in the adrenal cortex of ovariectomized (OVX) and estradiol(E<sub>2</sub>)-treated rats. OVX caused a decrease in the adrenal weight relative to the body weight as well as an increase of adrenal DNA/protein ratio. E<sub>2</sub> treatments of OVX rats resulted in elevation of incorporation of [<sup>3</sup>H]-thymidine, [<sup>3</sup>H]-uridine, and [<sup>3</sup>H]-leucine into DNA, RNA and protein respectively without affecting of adrenal weight. Thus, E<sub>2</sub> is capable of producing anabolic shift in DNA, RNA and protein metabolism in the adrenal cortex of OVX rat. OVX decreased and E<sub>2</sub> treatment increased PRL serum level in the rat. <sup>125</sup>I-PRL binding by microsomal fraction from the adrenal cortex was significantly lower in OVX rats due to lowering of the receptors abundance as revealed by Scatchard analysis. E<sub>2</sub> treatments of OVX rats resulted in elevation of <sup>125</sup>I-PRL binding by adrenocortical microsomes. 4-hour incubation of dispersed adrenocortical cells from OVX but not intact rats in the presence of E<sub>2</sub> caused an increase of <sup>125</sup>I-PRL specific binding.

In conclusion, these data demonstrate that some essential metabolic events in the rat adrenal cortex that occur after alterations of circulating estrogen level might be mediated, at least in part, by prolactin.

**Key words:** estradiol, prolactin receptors, adrenal cortex, ovaries

In early sixties it was found that castration and treatments with estrogens or androgens can affect the secretion and metabolism of corticosteroids in some species (for the review of early reports see: [1]).

The sexual dimorphism and effects of castration are manifested only in zona fasciculata and zona reticularis and are associated mainly with the changes of average volume of cells [2, 3], although after long treatment with high doses of estrogens the number of adrenocortical cells also increased [4]. However, the biochemical processes that underlie these morphological changes are not studied.

It seems clear that E<sub>2</sub> specific binding sites are involved in estrogen action in rat adrenal cortex [5] and in some adrenocortical tumors in humans [6]. Although the concentration of E<sub>2</sub> receptors in the adrenal cortex is low as compared to the uterus, it is quite enough to provide the tissue responsiveness to the hormone [5]. Direct effect of estrogens *in vitro* upon corticosterone secretion by rat adrenals [7], cortisol biosynthesis and output by guinea pig adrenals [8] and by the human adrenocortical tumor cells [9] has been shown.

On the other hand, numerous studies show that E<sub>2</sub> affects hypothalamo-hypophyseal system, and Kitay [1] suggested that all effects of estrogens in the adrenal cortex may be mediated by ACTH. Indeed, after ovariectomy in rat the blood ACTH level decreased simultaneously with corticosterone level, while E<sub>2</sub> administration restored them to the control values [10].

At the same time E<sub>2</sub> is a potent stimulator of the secretion of prolactin (PRL) by the adenohypophysis (see for review: [11]). It is becoming evident that PRL is one of the factors which exert control over adrenocortical function and related

processes. Very high level of expression of the PRL receptor mRNA in the adrenal cortex has been shown recently [12]. It is generally acknowledged that under some physiological conditions PRL enhances steroidogenic effect of ACTH [13 - 16]. PRL, obviously, has also specific effects in the adrenal cortex. One of the most important of them appears to be trophic action of the hormone [16 - 19]. In particular, manifestation of the PRL trophic action consists in the increase of thymidine accumulation by DNA from the adrenal cortex of PRL-treated guinea pig [16]. The data on phosphatidylcholine breakdown after addition PRL to adrenocortical cells [20] with liberation of diacylglycerol and activation of protein kinase C in the cytoplasm, microsomes [21] and nuclei [22] suggest the probable messenger mechanism for the proliferative signal of PRL. Whether or not PRL is involved in mediating of estrogen action on the adrenal cortex is obscure.

Our work has been directed towards learning about whether the synthesis of nucleic acids and proteins are disturbed in the adrenal cortex of ovariectomized rats and whether E<sub>2</sub> precludes such disturbances and whether or not PRL comes into play in mediating the estrogen effect.

## Materials and methods

### *Animals and hormonal treatments*

Female Wistar rats weighing 150-200 g were used in this study. They were housed under natural light conditions and temperature  $22 \pm 2$  °C with food and water available ad libitum. The animals were bilaterally ovariectomized by dorsal approach under ether anesthesia. Another group of animals was sham-operated, and served as a control. The state of the reproductive organs was monitored by microscopic study of vaginal epithelium. The animals were used for experiments 8 weeks after the operation. Some operated and intact animals were injected i.m. with estradiol (Estradiol benzoate, Koch-Light Laboratories (UK), dissolved in plum oil; 50 µg/rat/day during 3 days). Control animals were treated correspondingly with the oil. The animals were sacrificed by fast decapitation 24 h after the last injection. Blood samples were collected, and serum was stored at -40 °C for RIA of prolactin.

### *Materials*

Media 199 was supplied by the Institute of Poliomyelitis, Moscow, Russia, [<sup>3</sup>H]-leucine, [<sup>3</sup>H]-uridine, [<sup>3</sup>H]-thymidine, Na<sup>125</sup>I were obtained from Izotop, Russia. Sucrose, tris, EDTA, bovine serum albumin (BSA), collagenase (0.87 U/mg) were from Serva (Germany); phenylmethylsulfonyl-fluoride (PMSF), chloramine T, heparin, HEPES and Percoll were obtained from Sigma (USA).

The reagents for radioimmunoassay of rat PRL and for studies of PRL binding (rat PRL antigen, NIDDK-rPRL-1-6; rat prolactin antiserum, NIDDK-anti-rPRL-S-9; rat prolactin reference preparation, NIDDK-rPRL-RP-3) were kindly provided by National Hormone & Pituitary Program, NIDDK (Baltimore, Maryland, USA).

### *Labelling experiments*

The adrenals were dissected and weighed. The slices of cortical tissue (about 0.5 mm thick, 10-20 mg in each tube) were rinsed in cold media 199 and placed in fresh portion of the same media containing 0.2% BSA and 10 mmol/l HEPES (pH 7.4) with one of the following labels: 5 µCi/ml [<sup>3</sup>H]-thymidine, 5 µCi/ml [<sup>3</sup>H]-leucine, 5 µCi/ml [<sup>3</sup>H]-uridine. The samples were incubated at 37°C with continuous shaking for 60 min. At the end of incubation the samples were cooled in ice bath, the radioactive media was removed, and the slices were homogenized in cold 20 mmol/l tris-HCL buffer (pH 7.5) containing 250 mmol/l sucrose, 2 mmol/l EDTA, 10 mmol/l 2-mercaptoethanol, 1 mmol/l PMSF, 100 mg/l heparin. Proteins and nucleic acids were precipitated by cold trichloroacetic acid (TCA)(final concentration 5%). Precipitates were washed on filters GF/C (Whatmann, UK) with 5% TCA (15-20 ml, 3-4 times) and ethanol (8-10 ml, 3 times). Radioactivity of filters was counted in Beckman LS5000 liquid scintillation counter.

### *Membrane and dispersed cells preparation*

Microsomal membranes from adrenocortical tissue (100000g pellet) were prepared by differential ultracentrifugation according to Posner et al. [23]. Resulting pellet was suspended in 25

mmol/l tris-HCL (pH 7.4) containing 10 mmol/l MgCl<sub>2</sub> and 0.1% BSA (diluent for binding studies) and stored at -40 °C until binding assay.

The methods used for preparation, purification and characterization of adrenocortical cells have been described in detail [24]. In brief, the cells were dispersed by collagenase digestion of adrenocortical tissue, purified in a discontinuous Percoll gradient. They were identified and tested for viability by means of light and electron microscopy, and by their steroidogenic capacity and amino acid incorporation into proteins. Finally, purified cells were resuspended in media 199 containing 0.5% BSA and 10 mmol/l HEPES and used for binding experiments.

#### *Binding assays*

Rat PRL (NIDDK-rPRL-I-6) was iodinated by the chloramine-T method [25] with minor modifications. The integrity of the iodinated preparations (usually 35-45%) was tested by binding with excess of adrenocortical microsomes and specific antibodies. The specific radioactivity of <sup>125</sup>I-PRL (about 1900 Ci/mmol) was calculated from the observed yield of iodination as well as determined by self displacement analysis as described by Suard et al. [26]. A tube for binding assay contained 75-150 µg of membrane protein, 100 000 CPM of the labelled hormone in final volume 250 µl of the corresponding diluent (as pointed above). The membranes were incubated for 16 hr at 20 °C. The cells incubated in the trace-containing media with or without E<sub>2</sub> (concentrations are indicated in figures) for 4 hr at 37 °C. After the incubation 1-2 ml of ice-cold diluent was added to each sample and bound and free hormones were separated by centrifugation at 1500g for 30 min. at 4 °C. The supernatant was aspirated and radioactivity of the pellets was counted in a Miles gamma counter GammaCord II (Miles Laboratories). Specific binding was calculated as the difference between binding in the absence or presence of 5 µg/ml of unlabelled PRL. The percentage of non-specific binding in the used assay procedure usually ranged from 30 to 40% of total binding.

Scatchard analysis of PRL binding to microsomes was performed by transformation of binding data obtained from competition studies with different concentrations of unlabelled PRL (from 4 to 400 ng/ml). The transformed data were approximated to the equation of linear regression.

#### *Other analytical procedures*

RIA of rPRL was performed with reagents and following the recommendations kindly provided by National Hormone & Pituitary Program, NIDDK (Baltimore, Maryland, USA). Rat PRL-RP-3 was used as the standard. Sensitivity (ED<sub>90</sub>) of the assay was 0.06 ng. All samples were processed in a single assay. The intraassay coefficient of variation was 2.7%. Protein was determined according to Bradford [27], DNA and RNA according to Trudolubova [28].

#### *Calculations and statistics*

Results are expressed as means ± S.E.M. Student's t-test or nonparametric Wilcoxon-Mann-Whitney's U-test as well as analysis of variance followed by Fisher's test were used for statistical comparisons of the data.

In every set of experiments the appropriate control was done. But comparison of the results in the groups of the sham-operated and oil-treated intact rats did not reveal any significant distinction between them. Therefore the pooled data in these groups ("control") were used for evaluation of ovariectomy effect. All characteristics of ovariectomized rats were unaffected by the treatment with vehicle. Because of this the pooled results in the groups of ovariectomized rats (oil-treated and without oil) were used for comparison with E<sub>2</sub>-treated ovariectomized rats.

## **Results**

### *Metabolic changes in the adrenal cortex after ovariectomy and E<sub>2</sub> treatments*

Eight weeks after ovariectomy the adrenal weight relative to the body weight but not absolute one was significantly reduced (Table 1). Ovariectomy also caused an increase of DNA/protein ratio in the adrenal gland that together with reduction of the adrenal weight indicates the decreasing of cell volume. None of experimental treatments changed significantly DNA content per gland, suggesting that cell number remained constant. 3 day treatments with E<sub>2</sub> did not affect the adrenal weight and DNA content either in control or ovariectomized animals (Table 1).

Table 1. Effect of ovariectomy and E<sub>2</sub> administration upon adrenal mass and DNA content in rat. Values are means ± S.E.M. for the numbers of experiments.

Treatment	Adrenal mass, mg	Adrenal index (mg/g body mass)	DNA, µg/mg protein	DNA, µg/adrenal
1. Control (9)	45.1 ± 1.9	0.232 ± 0.009	68.4 ± 5.9	104.8 ± 9.4
2. E <sub>2</sub> (6)	48.7 ± 2.4	0.238 ± 0.011	57.4 ± 4.3	102.6 ± 5.1
3. OVX (12)	39.3 ± 2.5	0.194 ± 0.010	131.7 ± 12.9	121.2 ± 12.5
4. OVX+E <sub>2</sub> (3)	37.3 ± 1.1	0.162 ± 0.001	134.9 ± 14.6	108.0 ± 8.9

1-3:  $P < 0.02$  (t-test) 1-3;1-4:  $P < 0.001$  (t-test)  
1-4:  $P < 0.001$  (t-test)

E<sub>2</sub> administration to ovariectomized rats resulted in the increase in incorporation of labelled precursors of DNA, RNA and protein. As shown in Table 2, A, the incorporation rate of [<sup>3</sup>H]-thymidine per mg wet weight as well as specific DNA radioactivity was higher in E<sub>2</sub>-treated castrated rats. [<sup>3</sup>H]-uridine incorporation also increased after E<sub>2</sub> treatment but specific RNA radioactivity did not change. Both [<sup>3</sup>H]-leucine incorporation per mg wet weight and specific radioactivity of adrenal protein were higher in E<sub>2</sub>-treated group than in control. When E<sub>2</sub> was administered to intact rats no significant changes in incorporation of specific precursors of DNA, RNA and protein were observed (Table 2, B).

Thus, E<sub>2</sub> is capable of producing anabolic shift in DNA, RNA and protein metabolism in the adrenal cortex of ovariectomized but not intact rats. Obviously, the level of biosynthesis of protein and nucleic acids in the adrenal cortex maintained by endogenous estrogens can not be stimulated by additional E<sub>2</sub> administration.

Table 2. Effect of E<sub>2</sub> administration upon incorporation of [<sup>3</sup>H]-thymidine into DNA, [<sup>3</sup>H]-uridine into RNA, and [<sup>3</sup>H]-leucine into proteins in adrenal cortex from ovariectomized (A) and unoperated (B) rats. Values are means ± S.E.M for the number of experiments shown in parenthesis.

	A: OVX (N=12)	OVX+E <sub>2</sub> (50 µg)(N=3)	B: Control (N=9)	E <sub>2</sub> (50 µg, 3 days) (N=6)
<b>[<sup>3</sup>H]-thymidine:</b>				
DPM/100 mg wet wt (x10 <sup>3</sup> )	18.8±1.86	27.8±2.51 <sup>&amp;</sup>	19.11±3.47	23.92±5.13
DPM/mg protein (x10 <sup>-3</sup> )	9.30±1.75	12.9±1.38	5.87±1.09	6.94±1.49
DPM/mg DNA (x10 <sup>-3</sup> )	69.1±10.6	96.3±5.25 <sup>&amp;</sup>	90.98±19.1	128.47±31.3
<b>[<sup>3</sup>H]-uridine:</b>				
DPM/100 mg wet wt (x10 <sup>3</sup> )	17.7±3.01	32.9±7.18 <sup>&amp;</sup>	8.67±0.78	8.35±0.55
DPM/mg protein (x10 <sup>-3</sup> )	6.63±1.49	14.4±2.43 <sup>&amp;&amp;</sup>	2.21±0.20	2.20±0.12
DPM/mg RNA (x10 <sup>-3</sup> )	42.6±8.51	64.9±12.3	25.13±2.23	22.98±2.0
<b>[<sup>3</sup>H]-leucine:</b>				
DPM/100 mg wet wt (x10 <sup>3</sup> )	15.4±0.90	22.60±1.85 <sup>&amp;&amp;</sup>	10.40±0.50	10.48±0.98
DPM/mg protein (x10 <sup>-3</sup> )	5.55±0.91	10.29±0.71 <sup>&amp;&amp;</sup>	3.43±0.55	3.18±0.77

&, && -  $P < 0.05$  and  $P < 0.01$  correspondingly compared with OVX group

## Changes of PRL blood level and $^{125}\text{I}$ -PRL binding in ovariectomized and $\text{E}_2$ -treated rats.

Ovariectomy caused a significant decrease of PRL blood level, whereas  $\text{E}_2$  treatment produced 3-fold elevation of the hormone level (Fig.1).

After ovariectomy the binding of  $^{125}\text{I}$ -PRL by microsomal fraction was decreased as compared with control (Fig. 2).  $\text{E}_2$  treatments caused an elevation of the  $^{125}\text{I}$ -PRL binding in castrated rats and remained without effect in the control group (Fig.2). Scatchard analysis shows that after ovariectomy PRL receptor abundance in the adrenocortical membranes decreased.  $B_{\text{max}}$  lowered from  $1.1 \pm 0.07$  nmol/mg protein in control to  $0.31 \pm 0.08$  nmol/mg protein in castrated animals, whereas the affinity of receptors to PRL did not differ significantly ( $0.17 \pm 0.02$  nM in control versus  $0.33 \pm 0.18$  nM in ovariectomized animals).

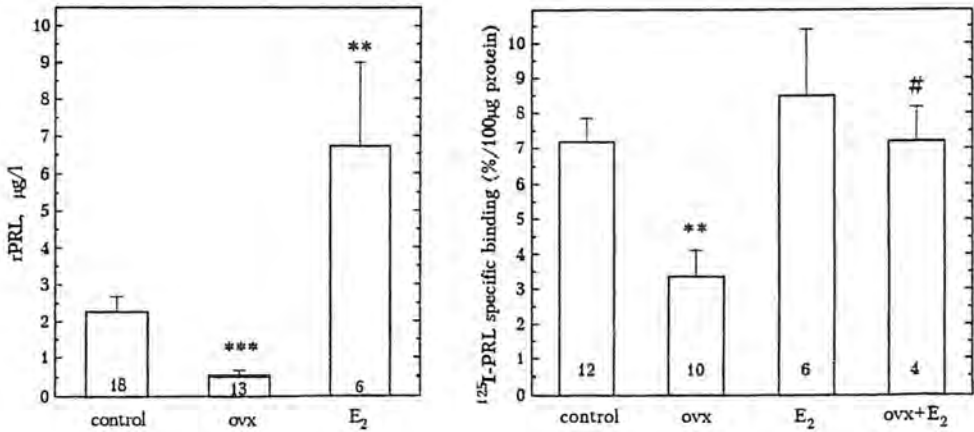


Fig. 1. The PRL serum levels in control, ovariectomized (8 weeks after ovariectomy) and  $\text{E}_2$ -treated ( $50 \mu\text{g}$  daily during 3 days) rats. Values are means  $\pm$  S.E.M. The number of rats in group are within each bar. \*\*, \*\*\* -  $P < 0.01$  and  $P < 0.001$  respectively compared to control.

Fig. 2. Effect of ovariectomy and  $\text{E}_2$  administration upon  $^{125}\text{I}$ -PRL specific binding by microsomes from adrenal cortex.  $\text{E}_2$  was administered in  $50 \mu\text{g}$  doses daily during 3 days to control and castrated rats (8 weeks after ovariectomy). Values are means  $\pm$  S.E.M. The number of rats in group are within each bar. \*\* -  $P < 0.01$  compared to control; # -  $P < 0.001$  compared to ovariectomy.

To ascertain whether  $\text{E}_2$  can exert direct effect on PRL binding the experiments on isolated and purified adrenocortical cells were conducted. 4-hour incubation with  $\text{E}_2$  caused increase of the  $^{125}\text{I}$ -PRL specific binding in the adrenocortical cells from ovariectomized rats (Fig. 3). The  $^{125}\text{I}$ -PRL binding by adrenocortical cells obtained from control animals had no response to  $\text{E}_2$  addition.

## Discussion

The presented data on the reduction of the relative adrenal weight with simultaneous increase of the adrenal DNA content per mg protein (Table 1) indicate hypotrophy of the adrenal tissue occurred after ovariectomy. The number of cells in the adrenal cortex appears to be constant since DNA content

per gland was not changed by ovariectomy. 3-day treatments with  $E_2$  are insufficient for restoration of tissue mass and DNA content per mg protein (i.e., cell volume) (Table 1), but anabolic shift in metabolism of DNA, RNA and protein is well manifested (Table 2). It is the ability of  $E_2$  to stimulate anabolism of nucleic acids and protein that seems to result in changes which were described previously [4, 29]. It is noteworthy that after  $E_2$  administration to intact animals for 3 days (Table 2, B) such stimulation of biosynthesis of nucleic acids and protein did not occur. It is likely that short-term treatments with relatively low doses of  $E_2$  are insufficient for additional enhancement of biosynthetic processes in the adrenal cortex affected by endogenous estrogens. It is also possible that  $E_2$  administration caused a compensatory decrease of the secretion of endogenous  $E_2$  by feed-back mechanism, and total estrogen levels in control and  $E_2$  treated groups did not differ considerably.

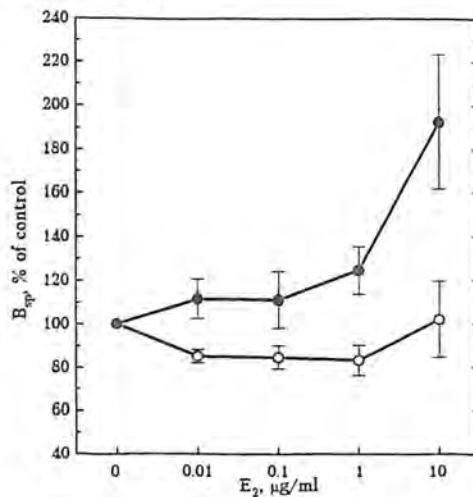


Fig. 3. Effect of  $E_2$  on  $^{125}\text{I}$ -PRL binding by purified adrenocortical cells of intact (o) and ovariectomized ( $\bullet$ ) rats. Cells were incubated in the presence of  $E_2$  during 4 hr. The data are expressed as a percentage of corresponding control. Values are means  $\pm$  S.E.M. for 3 experiments each performed in duplicates. The significance of the  $E_2$  effect ( $P < 0.025$ ) and the ovariectomy influence ( $P < 0.015$ ) was testified by two-way ANOVA followed by Fisher's test.

There are some differences between the above results and early findings. It has been shown that ovariectomy did not change DNA concentration in the adrenal cortex of the rat [30] and that long-term treatments with high doses of estrogens can affect DNA content [31]. The significant differences in the time of castration (postpubertal versus prepubertal), doses and duration of estrogen treatments might be the reasons for that discrepancy.

The mechanism of the trophic effect of  $E_2$  in the adrenal cortex is still unknown. One may assume that it is a result of direct action of  $E_2$  through its own receptors with basic properties quite similar to other  $E_2$ -responsive organs [5]. However, until now much attention among other possible ways of the estrogen influence on the adrenal cortex has been focused on mechanisms of mediation of  $E_2$  effects via hypothalamo-hypophyseal system.  $E_2$  administration to ovariectomized rats elevates basal [10] and stress-induced [32, 33] ACTH secretion with simultaneous increase of corticosterone level. The similar pattern of hormonal

changes was observed during elevation of  $E_2$  level at prestrous phase [32]. As it is well known, during prolonged action of ACTH its steroidogenic effect is combined with trophic one, therefore the role of ACTH as a link in mediating  $E_2$  influence on metabolic processes in the adrenal cortex is indubitable.

The results of our investigations suggest possibility that the estrogen effects in the adrenal cortex might be mediated, at least in part, by prolactin. It has been shown that PRL blood level significantly lowered after ovariectomy while  $E_2$  treatments resulted in a rise of the hormone concentration (Fig. 1). PRL has been shown to have stimulatory influence *in vivo* upon [ $^3H$ ]-thymidine incorporation into guinea pig adrenocortical DNA [16]. Thus, observed changes of [ $^3H$ ]-thymidine incorporation may result from alterations of PRL blood level.

Direct action of PRL is initiated by the hormone-receptor interaction which, in turn, can be regulated and autoregulated. Regulation of PRL receptors has been a subject of numerous studies, and now it is known that its mechanisms may be different in various tissues [34, 35]. A rapid and transient decline of PRL binding was observed in adrenals and testis after treatment with specific stimulator (ACTH and LH, correspondingly) [36].  $E_2$  stimulates PRL binding in the liver [34, 37] and in the mammary gland [38] of ovariectomized rats. It has been suggested that PRL binding rises due to  $E_2$  stimulation of PRL secretion which up-regulates its own receptors in the mammary gland [38].

Beginning the present study we expected to find a similar situation in the adrenal cortex too. Indeed, the deficiency of estrogens caused by ovariectomy resulted in significant decrease of the PRL binding by microsomal fraction of the adrenal cortex. This seems to be due to lowering of the receptor number.  $E_2$  treatments restored PRL binding to control values (Fig. 2). The adrenals of intact rats in this case did not respond to  $E_2$  administration, and PRL binding did not change.

Well documented data (see for review: [34, 35]) on positive autoregulation of PRL receptors in various target organs lead one to assume that action of  $E_2$  *in vivo* upon the adrenocortical PRL receptors also might be mediated via influencing PRL secretion. However, Calvo et al. [39] reported that six days after ovariectomy in rat PRL binding in the adrenal cortex increases in spite of decreasing of PRL blood level. Replacing with  $E_2$  reversed this effect. In contrast, simultaneous changes of PRL binding in the liver were similar to our observations in the adrenals. It appears, that physiological state of the adrenal cortex and reactivity of its receptor systems following this short postoperative period resulted from surgical stress rather than from estrogen deficiency. Long after castration the patterns of changes of PRL binding in adrenals and other tissues are similar.

So, the changes of PRL secretion as a result of variation of estrogen blood level may mediate estrogen effect in the adrenal cortex. Moreover, possibility of direct modulation by  $E_2$  of the prolactin binding was demonstrated (Fig. 3).

Thus, the data presented demonstrate some basic metabolic events in rat adrenal cortex that occur after alterations of circulating estrogen level and, obviously, underlie well manifested subsequent changes in the tissue morphology. The results of the study also pay attention to the possible role of prolactin in realization of estrogens action on the adrenal cortex. Also, the ways of affecting the adrenal cortex by  $E_2$  may be thought to be multiform. One can see that there exists significant diversity of  $E_2$  signal input at the level of the adrenal cortex.

Thus  $E_2$  is able to affect not only ACTH secretion, as it has been known, but also PRL output and its binding in the adrenal cortex. Further, the rise of PRL binding results from either positive autoregulation on stimulation of PRL secretion or direct action of  $E_2$  on the adrenal cortex. Thus, regulatory interrelations ovaries-adrenal cortex can be more complicated than it was believed till now.

## Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the National Hormone & Pituitary Program, NIH (USA) which provide the reagents for radioimmunoassay of rat PRL. The technical assistance of Mr. V.Yu. Povorotny was greatly appreciated.

## References

1. Kitay J.I. Effects of estrogen and androgen on the adrenal cortex of the rat // In: Functions of the Adrenal Cortex / Ed. K.W. McKerns. Amsterdam: North Holland Publishing Company, 1968, 775-81.
2. Majchrzak M., Malendowicz L.K. Sex differences in adrenocortical structure and function. XII. Stereologic studies of rat adrenal cortex in the course of maturation // Cell Tiss. Res. 1983, **232**, 457-469.
3. Stachowiak A., Nussdorfer G.G., Malendowicz L.K. Ovariectomy-induced changes in the adrenal cortex of spontaneously hypertensive rats // Histo. Histopathol. 1991, **6**, 257-259.
4. Malendowicz L.K. Stereological studies on the effects of pinealectomy, melatonin and estradiol on the adrenal cortex of ovariectomized rats // J. Anat. 1985, **141**, 115-120.
5. Cutler G.B., Barnes K.M., Sauer M.A., Loriaux D.L. Estrogen receptor in rat adrenal gland // Endocrinology. 1978, **102**, 252-257.
6. Nakao M., Sato B., Koga M et al. Biochemical and immunological characterization of estrogen binding components in human neoplastic adrenocortical tissues // J. Steroid Biochem. 1986, **25**, 1-9.
7. Kitay J.I. Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat // Endocrinology. 1961, **68**, 818-824.
8. Юдаев Н.А., Микоша А.С. Влияние эстрогена на биосинтез гидрокортизона надпочечниками морской свинки *in vitro* // Биохимия. 1963, **28**, №3, 462-466.
9. Caticha O., Odell W.D., Wilson D.E. et al. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, **77**, 494-497.
10. Lesniewska B., Nowak M., Malendowicz L.K. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized and gonadal hormone replaced rats // Horm. Metabol. Res. 1990, **22**, 378-381.
11. Shin S.H., Reifel C.W. Prolactin, biosynthesis, release and ultrastructural characteristics of lactotrophs // The Role of Drugs and Electrolytes in Hormonogenesis / Eds. K. Fotherby, S.B. Pal. Berlin-New York: Walter de Gruyter & Co., 1984, 271-293.
12. Ouhitit A., Morel G., Kelly P.A. Visualization of gene expression of short and long forms of prolactin receptor in the rat // Endocrinology. 1993, **133**, 135-144.
13. Colby H.D. Mechanism of action of prolactin on adrenocortical steroids secretion in hypophysectomized female rats // Endocrinology. 1979, **104**, 1299-1303.
14. Ogle T.F., Kitay J.I. Interaction of prolactin and adrenocorticotropin in the regulation of adrenocortical secretions in female rats // Endocrinology. 1979, **104**, 40-44.
15. Eldridge J.C., Lymangrover J.R. Prolactin stimulates and potentiates adrenal steroid secretion *in vitro* // Horm. Res. 1984, **20**, 252-260.
16. Sautin Yu. Yu., Chelnakova I.S., Tronko N.D., Mikosha A.S. Trophic effect and modulation of ACTH-dependent stimulation of steroidogenesis by prolactin in guinea pig adrenal cortex // Endocr. Regul. 1992, **26**, 35-39.

17. Robba C., Rebuffat P., Mazzocchi G., Nussdorfer G.G. Opposed effects of chronic prolactin administration on the zona fasciculata and zona reticularis of the rat adrenal cortex: an ultrastructural stereological study // *J. Submicrosc. Cytol.* 1985, **17**, 255-261.
18. Mazzocchi G., Robba C., Rebuffat P., Nussdorfer G.G. Effect of prolactin administration on the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex: stereology and plasma hormone concentrations // *Acta Endocrinol.* 1986, **111**, 101-105.
19. Lewinski A., Sewerynek E., Webb S. et al. Stimulatory effect of prolactin on the mitotic activity of the adrenal cortex in Snell mice with hereditary dwarfism // *Res. Exp. Med.* 1988, **188**, 87-94.
20. Sautin Yu.Yu., Tronko N.D., Mikosha A.S. Effect of prolactin on phosphatidylcholine hydrolysis via phospholipase C in isolated adrenocortical cells of guinea pig // *Biomed. Sci.* 1990, **1**, 178-182.
21. Sautin Yu.Yu., Tronko N.D., Mikosha A.S. Activation of protein kinase C in adrenal cortex of guinea pig by prolactin // *Biomed. Sci.* 1991, **2**, 198-199.
22. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Активация протеинкиназы С в изолированных ядрах коры надпочечников свиней пролактином // *Докл. Академии Наук.* 1992, **323**, N3, 585-587.
23. Posner B.I., Kelly P.A., Shiu R.P.C., Friesen H.G. Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: tissue distribution, species variation and characterization // *Endocrinology.* 1974, **95**, 521-531.
24. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Богданова Т.И. и др. Получение и фракционирование в градиенте перколла клеток коры надпочечников морских свинок и характеристика их функционального состояния // *Физиол. журн.* 1989, **35**, №4, 52-61.
25. Hunter W.M., Greenwood F.C. Preparation of iodine-131 labeled human growth hormone of high specific activity // *Nature (London).* 1962, **194**, 495.
26. Suard Y.M.L., Kraehenbuhl J.-P., Aubert M.L. Dispersed mammary epithelial cells. Receptors of lactogenic hormones in virgin, pregnant, and lactating rabbits // *J. Biol. Chem.* 1979, **254**, 10466-10475.
27. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976, **72**, 248-254.
28. Трудолюбова М.Г. Количественное определение РНК и ДНК в субклеточных фракциях клеток животных // *Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Наука, 1977, 313-316.*
29. Malendowicz L.K., Robba C., Nussdorfer G.G. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXII. Light and electron-microscopic morphometric studies on the effects of gonadectomy and gonadal hormone replacement on the rat adrenal cortex // *Cell Tiss. Res.* 1986, **244**, 141-145.
30. Kitay J.I. Pituitary-adrenal function in the rat after gonadectomy and gonadal hormone replacement // *Endocrinology.* 1963, **73**, 253-260.
31. Kitay J.I. Effects of stilbestrol on pituitary-adrenal function in male and female rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1963, **112**, 679-683.
32. Viau V., Meaney M.J. Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat // *Endocrinology.* 1991, **129**, 2503-2511.
33. Burgess L.H., Handa R.J. Chronic estrogen alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats // *Endocrinology.* 1992, **131**, 1261-1269.
34. Hughes J.P., Elsholtz H.P., Friesen H.G. Growth hormone and prolactin receptors // *Polypeptide Hormone Receptors / Ed. B.I. Posner. New York: Marcel Dekker, 1985, 157-199.*
35. Kelly P.A., Djiane J., Postel-Vinay M.-C., Edey M. The prolactin/growth hormone receptor family // *Endocr. Rev.* 1991, **12**, 235-251.
36. Katikineni M., Davies T.F., Catt K.J. Regulation of adrenal and testicular prolactin receptors by adrenocorticotropin and luteinizing hormone // *Endocrinology.* 1981, **108**, 2367-2374.
37. Posner B.I., Kelly P.A., Friesen H.G. Prolactin receptors in rat liver: possible induction by prolactin // *Science.* 1975, **188**, 57-59.

38. Guillaumot P., Sabbagh I., Bertrand J., Cohen H. Prolactin receptor regulation by LH in the rat mammary gland // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986, **135**, 1076-183.
39. Calvo J.C., Finocchiaro L., Luthy I. et al. Specific prolactin binding in the rat adrenal gland: its characterization and hormonal regulation // *J. Endocrinol.* 1981, **89**, 317-325.

**Можлива участь пролактину в прямій та непрямій дії естрадіолу у корі надниркових залоз шурів**

Ю.Ю. Саутін, М.Д. Тронько, О.І. Ковзун, О.С. Мікоша

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

Вивчали можливість залучення пролактину (ПРЛ) до реалізації ефекту естрогенів у корі надниркових залоз шурів. Ефект естрогенів оцінювали за змінами біосинтезу ДНК, РНК та білка під впливом оварієктомії (ОВЕ) та введення естрадіолу ( $E_2$ ).

ОВЕ супроводжувалася зменшенням маси надниркових залоз у відношенні до маси тіла, а також зростанням вмісту ДНК у перерахунок на білок. Введення  $E_2$  оварієктомованим тваринам викликало зростання включення  $[^3H]$ -тимідину,  $[^3H]$ -уридину та  $[^3H]$ -лейцину в ДНК, РНК та білок відповідно без помітного впливу на масу надниркових залоз. Таким чином,  $E_2$  здатен зумовити зсув у бік анаболізму в обміні ДНК, РНК та білка в корі надниркових залоз оварієктомованих шурів.

ОВЕ зменшує, а  $E_2$  підвищує рівень ПРЛ у крові шурів. Зв'язування  $^{125}I$ -ПРЛ мікросомальною фракцією кори надниркових залоз було значно нижчим у оварієктомованих тварин, що є, як свідчить аналіз за Скетчардом, наслідком зменшення кількості рецепторів. Введення  $E_2$  тваринам після ОВЕ супроводжувалося підвищенням зв'язування  $^{125}I$ -ПРЛ адренкортикальними мікросомами. Чотиригодинна інкубація у присутності  $E_2$  диспергованих адренкортикальних клітин, отриманих від оварієктомованих але не інтактних тварин, призводила до підвищення специфічного зв'язування  $^{125}I$ -ПРЛ.

Таким чином, згадані дані засвідчують, що низка суттєвих змін у перебігу метаболічних процесів у корі надниркових залоз, які є наслідком коливань рівня естрогенів у крові, можуть опосередковуватись, принаймні частково, пролактином.

**Возможное участие пролактина в прямом и непрямом действии эстрогенов в коре надпочечников крыс**

Ю.Ю.Саутин, Н.Д. Тронько, Е.И. Ковзун, А.С. Микоша

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

Изучали возможность вовлечения пролактина (ПРЛ) в реализацию эффекта эстрогенов в коре надпочечных желез крыс. Эффект эстрогенов оценивали по изменениям биосинтеза ДНК, РНК и белка под влиянием овариэктомии (ОВЭ) и введения эстрадиола ( $E_2$ ).

ОВЭ вызывала уменьшение массы надпочечных желез в расчете на массу тела, а также возрастание содержания ДНК в перерасчете на белок. Введение  $E_2$  овариэктомированным животным вызывало повышение включения  $[^3H]$ -тимидина,  $[^3H]$ -уридина и  $[^3H]$ -лейцина в ДНК, РНК и белок соответственно без существенного влияния на массу надпочечников. Таким образом,  $E_2$  способен вызывать сдвиг в сторону анаболизма в обмене ДНК, РНК и белка в коре надпочечников овариэктомированных крыс.

ОВЭ снижает, а  $E_2$  повышает уровень ПРЛ в крови крыс. Связывание  $^{125}I$ -ПРЛ микросомальной фракцией коры надпочечных желез было значительно ниже у овариэктомированных животных, что является, как показывает анализ по Скетчарду, следствием уменьшения количества рецепторов. Введение  $E_2$  животным после ОВЭ вызвало повышение связывания  $^{125}I$ -ПРЛ адренкортикальными микросомами. Четырехчасовая инкубация в присутствии  $E_2$  диспергированных адренкортикальных клеток, полученных от овариэктомированных, но не интактных животных, приводила к повышению специфического связывания  $^{125}I$ -ПРЛ.

Таким образом, полученные данные показывают, что ряд существенных изменений в направленности метаболіческих процессов в коре надпочечников, являющихся следствием колебаний уровня эстрогенов в крови, могут опосредоваться, по крайней мере частично, ПРЛ.

## УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОКАРДА ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ В УМОВАХ ВПЛИВУ ІЗОДИБУТУ

*Т.І. Богданова, Л.Г. Воскобойник*

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

Досліджено ультраструктурні особливості лівого шлуночка міокарда щурів із стрептозотоциновим діабетом тривалістю 1, 2, 4 і 6 міс в умовах паралельної дії ангіопротектора ізодибуту. Тривале застосування препарату справляє виразний позитивний вплив на стан компонентів мікроциркуляторного русла і скорочувальних елементів органа при тривалому перебігу діабету. Короткочасне застосування ізодибуту (1-2 курси) не справляє помітного ефекту.

*Ключові слова:* експериментальний інсулінзалежний цукровий діабет, ізодибут, міокард, кардіоміоцит, судинна стінка, стрептозотонин.

Відомо, що при розвитку цукрового інсулінзалежного діабету внаслідок дефіциту інсуліну практично в усіх органах та тканинах порушуються процеси утилізації глюкози звичайним гліколітичним шляхом. У такій ситуації активізуються альтернативні форми метаболізму, в тому числі поліоловий шлях [1, 2]. Накопичення в тканинах сорбітолу - метаболіту глюкози, згубно діє на функцію клітин, що виявляється в їхньому обводненні з порушенням внутрішньоклітинних і тканинних структурно-функціональних взаємодій. Це є однією з причин розвитку ангіопатій в умовах цукрового діабету [1-3]. У цьому зв'язку є доцільним вивчення впливу на розвиток діабетичних ангіопатій інгібіторів сорбітолового шляху обміну глюкози, наприклад ізодибуту.

Вказаний препарат синтезовано у Інституті ендокринології та обміну речовин АМН України та зареєстровано у НДІ з біологічних випробувань хімічних сполук за N 3644281 (від 6.01.81). Ізодибут [1,3-диоксо-1Н-бенз(де)-ізохінолін-2(3Н) масляна кислота] є синтетичним інгібітором ферменту альдозоредуктази, на чому й ґрунтується його використання. Також було доведено, що ізодибут має ангіопротекторну дію при цукровому діабеті [4-7]. При цьому помічені ознаки поліпшення ультрафільтрації в клубочковому відділі нефрону на ранніх етапах захворювання [6-9]. Оцінюючи подібне спрямування дії препарату при цукровому діабеті, ми вважаємо за доцільне вивчити його вплив на розвиток ультраструктурних ознак кардіоміопатії в різні строки перебігу цукрового діабету, а також на стан основних компонентів мікроциркуляторного русла міокарда.

### Матеріали і методи

Дослідження проведені на 96 щурах-самцях лінії Вістар віком 1-1,5 міс з масою тіла 100-120 г. У 58 тварин цукровий діабет, подібний до інсулінозалежного діабету I типу, викликали одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозотонину ("Upjohn", США), розведеного на цитратному буфері (рН 4,5), у дозі 75 мг/кг маси тіла, а 38 тваринам відповідних

контрольних груп вводили ізотонічний розчин натрію хлориду. Про розвиток цукрового діабету свідчило підвищення рівня глюкози в крові, який визначали за допомогою приладу "Декстрометр". 18 тваринам підослідної групи за допомогою зонда перорально вводили ізодибут з розрахунку 50 мг/кг маси тіла двотижневими курсами. Перший курс лікування тварини отримували через 2 тиж після розвитку стрептозотоцинового діабету, а потім щомісяця з двотижневими перервами. Таким чином, тривалість діабету становила 1, 2, 4 і 6 міс. На час експерименту лабораторних тварин утримували в стандартних умовах віварію по 5 шурів у клітці.

Перед початком експерименту і забоем (використовували гільйотину) шурів зважували. Для електронномікроскопічних досліджень з лівого шлуночка міокарда тварин (його масу визначали також) виділяли шматочки тканини, які фіксували у 2,5% розчині глутарового альдегіду, приготованого на какодилатному буфері з додаванням параформальдегіду. Потім проводили дофіксацію у 1% розчині чотириокису осмію. Матеріал зневоднювали в етанолі, концентрація якого збільшувалась, та абсолютному ацетоні, після чого заливали в епон-812 і проводили ступінчасту полімеризацію при температурі 35 °С, 45 °С та 60 °С протягом 3 діб. Блоки тканин різали на ультрамікромомі LKB-8800 (Швеція). Ультратонкі зрізи забарлювали насиченим водним розчином ураніацетату та розчином цитрату свинцю. Препарати вивчали за допомогою електронного мікроскопа JEM-100С (Японія).

## Результати та їх обговорення

Введення ангіопротектора ізодибуту тваринам із експериментальним інсулінзалежним стрептозотоциновим діабетом не призводить до зміни рівня глюкози в крові в різні строки експерименту (табл. 1). Це, очевидно, є наслідком відсутності у даного препарату гіпоглікемічного ефекту. Не спостерігається також помітних змін маси тіла і відносної маси міокарда тварин (табл. 2).

Таблиця 1. Зміни рівня глюкози у крові ( $M \pm m$ ) шурів із стрептозотоциновим діабетом в умовах впливу ізодибуту, ммоль/л

Тривалість експерименту, міс	n	Контроль	n	Діабет	n	Діабет+ізодибут
1	10	4,8 ± 0,4	4	20,1 ± 1,1 $P_1 < 0,001$	3	15,2 ± 2,8 $P_2 > 0,05$
2	10	6,1 ± 0,3	16	17,0 ± 1,4 $P_1 < 0,001$	6	16,6 ± 1,6 $P_2 > 0,05$
4	10	5,3 ± 0,3	9	18,3 ± 0,9 $P_1 < 0,001$	5	16,9 ± 1,9 $P_2 > 0,05$
6	8	6,0 ± 0,2	10	17,9 ± 1,2 $P_1 < 0,001$	5	16,3 ± 1,8 $P_2 > 0,05$
	<u>38</u>		<u>39</u>		<u>19</u>	

Примітка:  $P_1$  - рівень вірогідності порівняно з відповідними показниками контрольної групи;  $P_2$  - рівень вірогідності порівняно з відповідними показниками групи з діабетом без впливу ізодибуту за t-критерієм Стьюдента.

Через 1 міс після введення стрептозотоцину в кардіоміоцитах та капілярах лівого шлуночка міокарда шурів виявляються субмікроскопічні зміни, які свідчать про ослаблення проникності судин та порушення метаболічної і скорочувальної функцій м'язових клітин [10].

У тварин відповідного віку із стрептозотоциновим діабетом, які отримали один курс лікування ізодибуту через 2 тиж розвитку захворювання, в лівому шлуночку міокарда переважають деструктивні зміни кардіоміоцитів з ознакою стоншення і розшарування міофібрил. Іноді виявляють ознаки набряку скорочувальних елементів, аж до осередкового міолізу.

Однак виявляються і зони контрактури м'язових волокон. Структура інших органел, що розміщені між міофібрилами, також пошкоджена. Так, каналці саркоплазматичної сітки вакуолізовані і розширені. В мітохондріях більша частина крист зруйнована, їхній матрикс просвітлений, відзначається набряк деяких органел. Пошкоджена також структура вставних дисків. У кардіоміоцитах відзначається підвищення рівня ліпідних краплин, в деяких осередках виявляється накопичення гранул глікогену. Таким чином, субмікроскопічні зміни не поступаються, а в деяких випадках навіть переважають над виявленими при експериментальному "нелікованому" стрептозотоциновому діабеті через 1 міс його розвитку [10].

Не спостерігається позитивних зрушень на даному етапі і щодо капілярів. Просвіт судин помітно звужений і заповнений гемолізованими еритроцитами. Базальні мембрани нерівномірно стовщені. Спостерігається виразний набряк ендотеліальних клітин з порушенням їх міжклітинної взаємодії, зберігаються і навіть посилюються ознаки лімфо- та еритродіapedезу.

Таблиця 2. Зміни показників маси тіла та відносної маси міокарда (М ± m) щурів із стрептозотоциновим діабетом в умовах впливу ізодибуту

Тривалість експерименту, міс	Контроль			Діабет			Діабет+ізодибут		
	п	Маса тіла, г	Відносна маса міокарда, мг/100г маси тіла	п	Маса тіла, г	Відносна маса міокарда, мг/100г маси тіла	п	Маса тіла, г	Відносна маса міокарда, мг/100г маси тіла
1	10	218 ± 18	339 ± 11	4	125 ± 9	421 ± 21	3	172 ± 7	356 ± 8
					$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,05$		$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
2	10	218 ± 18	339 ± 11	16	144 ± 8	395 ± 11	6	144 ± 19	409 ± 28
					$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,05$		$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
4	10	320 ± 16	289 ± 10	9	222 ± 13	346 ± 17	5	203 ± 24	368 ± 14
					$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,05$		$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
6	8	376 ± 20	275 ± 9	10	225 ± 13	340 ± 14	5	236 ± 25	314 ± 16
					$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,05$		$P_2 > 0,05$	
	38			39			19		

Примітка:  $P_1$  - рівень вірогідності порівняно з відповідними показниками контрольної групи;  $P_2$  - рівень вірогідності порівняно з відповідними показниками групи з діабетом без впливу ізодибуту за t-критерієм Стьюдента.

Після двох курсів лікування ізодибуту не поглибилися морфологічні зміни в міокарді, але і не було виявлено помітного позитивного впливу на стан кардіоміоцитів або кровоносних капілярів органа порівняно із щурами з двомісячним "нелікованим" діабетом. При цьому зберігаються ознаки порушення скорочувальної активності кардіоміоцитів у вигляді контрактури м'язових волокон, осередкового стоншення і розшарування міофібрил. Мозаїчний характер мають зміни з боку ендотеліоцитів: одні з них перебувають у стані набряку, інші, навпаки, осміюфільні, сплюснені, з послабленим мікропіноцитозом. Базальні мембрани стовщені.

Таким чином, один курс ізодибуту не тільки не справляє позитивного впливу на стан міокарда, але й поглиблює морфологічні зміни (порівняно з "нелікованим" діабетом). Це, на нашу думку, можна пояснити побічною

дією препарату на міокард. Після двох курсів ізодибуту в органі активізуються адаптивні механізми щодо цього препарату й ізодибут не поглиблює морфологічних перебудов, але й не виявляє помітного сприятливого ефекту на стан органа, що помічено й іншими дослідниками стосовно нирок [9].

Разом із тим стан міокарда у тварин з тривалим діабетом (4-6 міс), які отримали відповідно 4 і 6 курсів лікування ізодибуту, дозволяє говорити про його позитивний вплив на характер субмікроскопічних змін, особливо в компонентах мікроциркуляторного русла. Слід наголосити, що у щурів з "нелікованим" діабетом (4-6 міс) деструктивні зміни в міокарді помітно збільшуються відповідно до тривалості захворювання [10]. При цьому пошкодження елементів мікроциркуляторного русла (значне стовщення базальних мембран судин, звуження просвіту капілярів, наявність лімфота еритродіapedезу, еритроцитарних сладжів, низька мікропіноцитозна активність ендотелію) поєднується з прогресуючими деструктивними змінами скорочувальних клітин. Все це призводить до порушення метаболічної та скорочувальної функції міокарда.

Навпаки у щурів, які отримали 4 і 6 курсів лікування ізодибуту, відзначаються ознаки поліпшення транспортної функції ендотелію, про що свідчать зменшення внутрішньоклітинного набряку, посилення мікропіноцитозної активності, утворення мікроворсинок на люмінальній поверхні. Збільшується також вміст органел у цитоплазмі ендотеліальних клітин. Крім того, помітно зменшуються товщина і щільність базальних мембран капілярів. Менш виразними є ознаки набряку перицитів. Аналогічні зміни при тривалому використанні ізодибуту спостерігаються і в судинах кон'юнктиви хворих на цукровий діабет I типу [1]. Можна припустити, що ізодибут впливає на реологічні властивості крові, оскільки при його тривалому використанні у тварин з 4-6 міс експериментальним стрептозотоциновим діабетом дуже рідко спостерігаються еритроцитарні сладжі у просвіті судин. Вплив препарату на стан кардіоміоцитів менш помітний. Все ж таки поліпшується структура міоцитів, виразніші їх скорочувальні компоненти. Спостерігається зниження накопичення ліпідів, глікогену, відкладань кальцію в клітинах, в окремих випадках - збільшення вмісту мітохондрій, а також відсутність порушень у структурі вставних дисків, що може бути пов'язано з поліпшенням трофіки кардіоміоцитів.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що ізодибут не має гіпоглікемічного ефекту, але характеризується виразною ангіопротекторною дією. Багаторазове застосування курсів його за умов тривалого перебігу експериментального діабету супроводжується значним впливом на стан кардіоміоцитів. Гальмується розвиток у них метаболічних змін, а також простежується чіткий позитивний вплив на стан основних компонентів кровоносних капілярів міокарда.

## **Висновки**

1. Введення ізодибуту тваринам із експериментальним інсулінозалежним стрептозотоциновим діабетом не зумовлює змін рівня глюкози в крові, маси тіла і відносної маси міокарда в різні строки експерименту.

2. Застосування 1-2 курсів ізодибуту у тварин із стрептозотоциновим діабетом тривалістю 1-2 міс не виявляє помітного сприятливого впливу ні

на кардіоміоцити, ні на елементи мікроциркуляторного русла лівого шлуночка міокарда щурів.

3. Тривале застосування ізодибуту у вигляді послідовно повторюваних курсів (4-6) супроводжується позитивним впливом на стан структурних компонентів судинної стінки капілярів міокарда при тривалому перебігу діабету, а також гальмуванням розвитку змін, що відображають порушення метаболічної і скорочувальної активності кардіоміоцитів.

## Література

1. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 228с.
2. Cameron N.E., Cotter M.A., Robertson S. Effects of experimental diabetes on cardiac muscle contractile properties in rats: Dysfunction related to polyol pathway activity // *J. Physiol.* 1989, **409**, p.89.
3. Booth R.J., Hodgson W.C. Effects of aldose reductase inhibition with epalrestat on diabetes-induced change in rat isolated atria // *Clinic. Exper. Pharmacol. Physiol.* 1993, **20**, N 4, 207-213.
4. Обросова И.Г., Великий Н.Н., Ефимов А.С. "Антисорбитоловые" препараты - проблемы, перспективы // *Пробл. эндокринолог.* 1988, **34**, N1, 74-80.
5. Журнаджи Ю.Н., Ефимов А.С., Богданова Т.И. и др. Субмикроскопические перестройки в клубочковом отделе нефрона крыс при стрептозототиновом диабете и возможность их медикаментозной коррекции // *Пробл. эндокринолог.* 1987, **33**, N 3, 54-59.
6. Кахновский И.М., Королева Т.В. Применение изодибута у больных с диабетическими микроангиопатиями. Саратов: Медицина, 1990. 190с.
7. Olefsky J.M., Sherwin R.S. Diabetes mellitus: Management and complications. New York, 1985. 399p.
8. Hausdorf G., Rieger U, Koepp P. Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: Incidence, time of onset and relation to metabolic control // *Int. J. Cardiol.* 1988, **19**, N 2, 225-236.
9. Брагарник М.М. Функціональна морфологія юктагломерулярного апарату нирок у динаміці експериментального цукрового діабету. Автореф. дис. канд. біол. наук. К., 1996. 24с.
10. Богданова Т.І., Воскобойник Л.Г. Ультраструктурні зміни в лівому шлуночку міокарда щурів за умов експериментального цукрового діабету I типу // *Ендокринологія.* 1997, **2**, N 2, 27-35.

### **Ультраструктурная характеристика миокарда крыс со стрептозототиновым диабетом в условиях воздействия изодибута**

Т.И.Богданова, Л.Г.Воскобойник

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

Исследованы ультраструктурные особенности левого желудочка миокарда крыс со стрептозототиновым диабетом длительностью 1, 2, 4 и 6 мес в условиях воздействия изодибута. Продолжительное применение препарата оказывает выраженный положительный эффект на состояние компонентов микроциркуляторного русла и сократительных элементов органа. Применение 1-2 курсов изодибута не оказывает заметного благоприятного эффекта.

### **The effects of isodibut on ultrastructural characteristics of the myocard of rats with streptozotocine-induced diabetes**

T.Bogdanova, L.Voskoboinik

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

The effects of isodibut on ultrastructural characteristics of the left ventricular of the myocard of rats with streptozotocine-induced diabetes mellitus 1, 2, 4 and 6 mo were studied. The long-term used of this drug has a significant effect on the state of capillaries and contractile elements of the heart. The use of 1-2 courses of isodibut doesn't have any significant positive effect.

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ТВАРИН В УМОВАХ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТА ІІ ТИПІВ

*Л.Г.Воскобойник, Т.І.Богданова*

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

При цукровому діабеті І та ІІ типів в лівому шлуночку міокарда піддослідних тварин визначаються виразні морфологічні зміни, які стосуються усіх трьох зон кардіоміоцитів та головних компонентів мікроциркуляторного русла. За умов генетично детермінованого діабету (ІІ тип) ультраструктурні зміни в міокарді мишей подібні до тих, що виникають при І типі діабету у щурів. На ранніх стадіях захворювання (2 міс) ступінь прояву морфологічних перебудов за умов діабету ІІ типу значно менший, ніж при діабеті І типу. У разі тривалого розвитку діабету І і ІІ типів (4-6 міс) зміни в міокарді не мають різниці.

*Ключові слова: експериментальний інсулінзалежний діабет, генетично детермінований діабет, діабетична міокардіопатія, міокард, кардіоміоцит, судинна стінка.*

Серцево-судинні порушення належать до основних патологічних проявів цукрового діабету як І, так і ІІ типів, які нерідко можуть стати причиною смерті хворих [1-3]. Ураження серцево-судинної системи при цукровому діабеті є наслідком порушення всіх видів обміну, в першу чергу вуглеводного, жирового та мінерального [4-6]. Такі порушення супроводжуються істотними змінами ультраструктури кардіоміоцитів та капілярів серця, що призводить до розвитку діабетичної міокардіопатії [7-9]. Вивченням стану серцево-судинної системи в умовах цукрового діабету займалися багато дослідників, однак, попри це, численні аспекти патогенезу уражень серця ще остаточно не розв'язані. Досі залишається відкритим питання про наявність гіпертрофії міокарда у хворих на цукровий діабет. Так, деякі дослідники зазначають, що в умовах даної патології серце зменшене у розмірах, спостерігаються ознаки атрофії, інші ж, навпаки, вказують на гіпертрофію міокарда із значним збільшенням маси його [10, 11].

Суперечливими є також дані літератури про наявність взаємозв'язку між ступенем ураження міокарда та типом діабету при різній тривалості захворювання.

У цьому зв'язку нами проведено порівняльні морфологічні дослідження лівого шлуночка міокарда щурів у динаміці розвитку стрептозотоцинового діабету (подібного до діабету І типу у людини), а також мишей лінії db/db із генетично детермінованим діабетом ІІ типу. Особливе значення, з нашої точки зору, мали електронномікроскопічні дослідження, які дозволили оцінити ультраструктурну перебудову в клітинах та судинах міокарда.

### Матеріали і методи

Дослідження проведено на 63 щурах-самцях лінії Вістар та на 34 мишах лінії C57BL/KsJ (гомо- та гетерозиготних за геном db). У 35 щурів лінії Вістар віком 1-1,5 міс з масою тіла

100-120 г цукровий діабет, подібний до інсулінзалежного діабету I типу у людини, моделювали одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину ("Upjohn", США), розведеного на цитратному буфері (рН 4,5) у дозі 75 мг/кг маси тіла. Тривалість діабету становила 2, 4 і 6 міс. 28 тваринам відповідних контрольних груп вводили ізотонічний розчин натрію хлориду.

Цукровий діабет II типу вивчали на мишах лінії C57BL/KsJ (самця та самка) віком 2, 4 і 6 міс, гомозиготних за геном db, які мали спадковий діабет (15 тварин). Він виявлявся підвищенням рівня глюкози у крові, спрагою, ознаками ожиріння. Для контролю використовували мишей, гетерозиготних за геном db (19 тварин). На час експерименту лабораторних тварин утримували в стандартних умовах віварію по 5 особин у клітці.

Перед початком експерименту та декапітацією, для якої використовували гільйотину, щурів та мишей зважували. Для електронномікроскопічних досліджень з лівого шлуночка міокарда тварин, абсолютну та відносну масу якого також визначали, виділяли шматочки тканини, фіксували їх у 2,5% розчині глутарового альдегіду, приготованого на какодилатному буфері з додаванням параформальдегіду. Потім проводили дофіксацію у 1% розчині чотириокису осмію. Матеріал зневоднювали в етанолі, концентрація якого зростала, та абсолютному ацетоні, після чого заливали в епон-812 і проводили ступінчасту полімеризацію при температурі 35 °С, 45 °С та 60 °С протягом 3 діб. Блоки тканин різали на ультрамікромомі LKB-8800 (Швеція). Ультратонкі зрізи забарвлювали насиченим водним розчином ураніацетату та розчином цитрату свинцю. Препарати вивчали в електронному мікроскопі JEM-100С (Японія).

## Результати та їх обговорення

У мишей віком 2 міс, гомозиготних за геном db, виявлено чіткі ознаки цукрового діабету: підвищення рівня глюкози у крові (табл. 1) та ожиріння, про що свідчило значне (на 83,6%) збільшення маси тіла тварин (табл. 2). Слід зазначити, що показники абсолютної маси міокарда контрольних тварин та тварин з діабетом помітно не відрізнялися, але відносна маса органа була на 42,5% менша у мишей з діабетом (табл. 2), що можна пояснити саме збільшенням маси тіла тварин.

Таблиця 1. Зміни рівня глюкози у крові ( $M \pm m$ ) мишей зі спадковим цукровим діабетом II типу, ммоль/л

Тривалість експерименту, міс	n	Контроль	n	Діабет
2	14	$5,5 \pm 0,1$	7	$11,7 \pm 0,5^{***}$
4-6	5	$6,7 \pm 0,6$	8	$16,3 \pm 1,1^{***}$
	19		15	

Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з відповідними показниками контрольної групи за t-критерієм Стьюдента.

У щурів через 2 міс після розвитку стрептозотоцинового діабету також зазначено підвищення рівня глюкози у крові (табл. 3), але маса тіла у тварин з діабетом значно нижча (на 33,9%) порівняно з відповідним контролем (табл. 4). Слід також зазначити, що показники абсолютної маси міокарда контрольних тварин та тварин з діабетом, як і у випадку спадкового діабету II типу, суттєво не відрізнялися (табл. 4). Однак відносна маса органа вірогідно збільшувалась (на 16,7%) у щурів із стрептозотоциновим діабетом I типу порівняно з контролем (табл. 4), на відміну від спадкового діабету (табл. 2). Це пояснюється тим, що у щурів за умов стрептозотоцинового діабету маса тіла різко зменшувалась, що і призвело до підвищення відносних показників маси міокарда.

Таблиця 2. Зміни показників маси тіла, маси міокарда та відносної маси міокарда ( $M \pm m$ ) мшлей зі спадковим цукровим діабетом II типу

Тривалість експерименту, міс	Контроль				Діабет			
	n	Маса тіла, г	Абсолютна маса міокарда, мг	Відносна маса міокарда, мг/100 г маси тіла	n	Маса тіла, г	Абсолютна маса міокарда, мг	Відносна маса міокарда, мг/100 г маси тіла
2	14	18,3± ±0,5	96,2± ±3,5	526,4± ±18,2	7	33,6± ±2,1***	100,1± ±7,8	302,6± ±24,2***
4-6	5	23,2± ±1,9	123,0± 11,7	529,8± ±26,0	8	37,1± ±2,0**	130,5± ±6,6	359,7± ±29,1*
	19				15			

Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \* -  $p < 0,05$  порівняно з відповідними показниками контрольної групи за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 3. Зміни рівня глюкози у крові ( $M \pm m$ ) щурів з цукровим діабетом I типу, ммоль/л

Тривалість експерименту, міс	n	Контроль	n	Діабет
2	10	6,1 ± 0,3	16	16,2 ± 1,5***
4-6	18	5,6 ± 0,2	19	18,4 ± 0,8***
	28		35	

Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з відповідними показниками контрольної групи за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 4. Зміни показників маси тіла, маси міокарда та відносної маси міокарда ( $M \pm m$ ) щурів з цукровим діабетом I типу

Тривалість експерименту, міс	Контроль				Діабет			
	n	Маса тіла, г	Абсолютна маса міокарда, мг	Відносна маса міокарда, мг/100 г маси тіла	n	Маса тіла, г	Абсолютна маса міокарда, мг	Відносна маса міокарда, мг/100 г маси тіла
2	10	217,5± ±17,6	740,0± ±71,9	338,6± ±11,0	16	143,8± ±7,4**	569,4± ±26,1	395,3± ±11,3**
4-6	18	338,9± ±13,7	952,2± ±32,5	285,1± ±7,1	19	222,4± ±9,5***	756,8± ±29,4	344,8± ±11,0**
	28				35			

Примітка: \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$  порівняно з відповідними показниками контрольної групи за t-критерієм Стьюдента.

У щурів через 2 міс після розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету I типу виявлено деструктивні зміни у міокарді, які стосуються як скорочувальних клітин, так і компонентів мікроциркуляторного русла [12]. Такі зміни спостерігаються у всіх трьох зонах кардіоміоцитів (навколо-ядерній, міофібрилярній та підсарколемній) і виявляються осередковим

розшаруванням міофібрил, різноспрямованою зміною структури мітохондрій (набряком чи зморщуванням) з руйнуванням більшої частини їхніх крист, порушенням міжклітинних контактів, насамперед за рахунок змін у структурній організації вставних дисків. Повсюдно виявляються ознаки контрактури м'язових волокон. Крім того, в клітинах підвищений вміст ліпідних краплин та глікогену.

Зміни торкаються і судин. Їхні просвіти звужені і заповнені скупченнями еритроцитів. Базальні мембрани нерівномірно стовщені. Відзначаються ознаки лімфоїдної інфільтрації та еритродіapedезу. Для стану ендотелію характерне помітне ослаблення піноцитозної активності.

Морфологічні дослідження засвідчили, що у мишей із двомісячним спадковим діабетом II типу, як і у щурів через 2 міс після розвитку стрептозотоцинового діабету I типу, також відзначаються істотні ультраструктурні зміни у лівому шлуночку міокарда, однак вони мають осередковий характер. У деяких кардіоміоцитах спостерігаються ознаки розшарування та стончення міофібрил, розходження вставних дисків, іноді відзначаються окремі ділянки контрактури м'язових волокон. Мітохондрії в стані набряку, однак більша частина їхніх крист не пошкоджена. Зона перикаріона та підсарколемний шар також інколи перебувають у стані набряку. Подекуди мають місце ознаки порушення метаболізму, серед яких слід відзначити помірне накопичення глікогену та ліпідів навколо мітохондрій та в підсарколемному шарі.

Відзначаються також і зміни в мікросудинах міокарда. Набряклі про-світлені ендотеліоцити містяться поряд із осміофільними клітинами, базальні мембрани пухкі, місцями стовщені, однак еритроцитарні складжі у їхніх просвітах зустрічаються рідко.

Таким чином, при експериментальному цукровому діабеті I і II типів помірної тривалості (2 міс) спостерігаються морфологічні ознаки діабетичної міокардіопатії, які мають односпрямований характер. Однак в умовах генетично детермінованого діабету II типу ці ознаки виявляються не так виразно. Так, у більшості випадків при II типі діабету не буває морфологічних проявів проникнення в паренхіму міокарда лімфоїдних клітин та еритроцитів, лише в окремих випадках у просвіті судин зустрічаються еритроцитарні складжі. Дуже рідко спостерігаються зони контрактури, тоді як за умов цукрового діабету I типу вони зустрічаються повсюдно. В мітохондріях більша частина крист не піддається процесам деструкції. Все це у сукупності ще раз свідчить про те, що морфологічні зміни в міокарді за умов діабету I та II типів мають подібний характер, однак діабет II типу характеризується менш виразними ознаками порушення скорочувальної, енергетичної та метаболічної активності органа.

За умов тривалого перебігу цукрового діабету як I, так і II типів (4-6 міс) спостерігається ще більш виражене збільшення рівня глюкози у крові, ніж через 2 міс експерименту (табл. 1 і 3). Показники маси тіла у мишей із генетично детермінованим діабетом II типу зберігаються на високому рівні, але темпи приросту її (59,9%) дещо зменшуються порівняно з попереднім строком дослідження (83,6%). Це стосується і показників відносної маси міокарда, яка в даний термін зменшувалася на 32,2% порівняно із контролем (табл. 2). У щурів же з діабетом I типу зменшення маси тіла прогресує порівняно з попереднім терміном дослідження (на 34,4%),

а відносна маса міокарда відповідно стає вищою на 20,9% порівняно з контролем (табл. 4).

Прогресивно нарастають через 4-6 міс розвитку цукрового діабету I та II типів і субмікроскопічні зміни в міокарді, про що свідчать різке стоншення та розшарування міофібрил, повсюдне чергування зон контрактири та релаксації, порушення міжклітинних контактів, передусім вставних дисків (мал. 1), набряк підсарколемного шару, істотне підвищення вмісту ліпідів, глікогену, кальцифікатів, поява двоядерних кардіоміоцитів. В окремих ділянках продукти клітинної деструкції накопичуються у вигляді мієліноподібних мас (мал. 2). У капілярах при цьому значно стовщені базальні мембрани, спостерігаються мозаїчні зміни в ендотелії та ознаки обтурації просвіту судин еритроцитарними сладжами. Перикапілярні простори набрякли та розширені, постійно простежуються ознаки еритро- та лімфодіapedезу. Важливо наголосити, що різниця щодо ступеня виразності морфологічних змін у міокарді залежно від типу діабету, яку ми відзначали через 2 міс дослідження, у разі тривалого перебігу цукрового діабету майже зникає. Лише в окремих випадках ультраструктурні зміни в міокарді при II типі діабету мають менш виражений характер.

Таким чином, наші дослідження доводять, що виявлена, на перший погляд, різноспрямована реакція міокарда на розвиток діабету I та II типів (збільшення відносної маси органа при діабеті I типу, та зменшення її при II типі діабету) пов'язана лише із зміною маси тіла піддослідних тварин і не знаходить морфологічного підтвердження. Розвиток цукрового діабету I чи II типів у тварин супроводжується односпрямованими прогресуючими дистрофічними змінами у міокарді, які стосуються як кардіоміоцитів, так і компонентів мікроциркуляторного русла. У тварин із стрептозототициновим діабетом вони мають чіткіший характер.

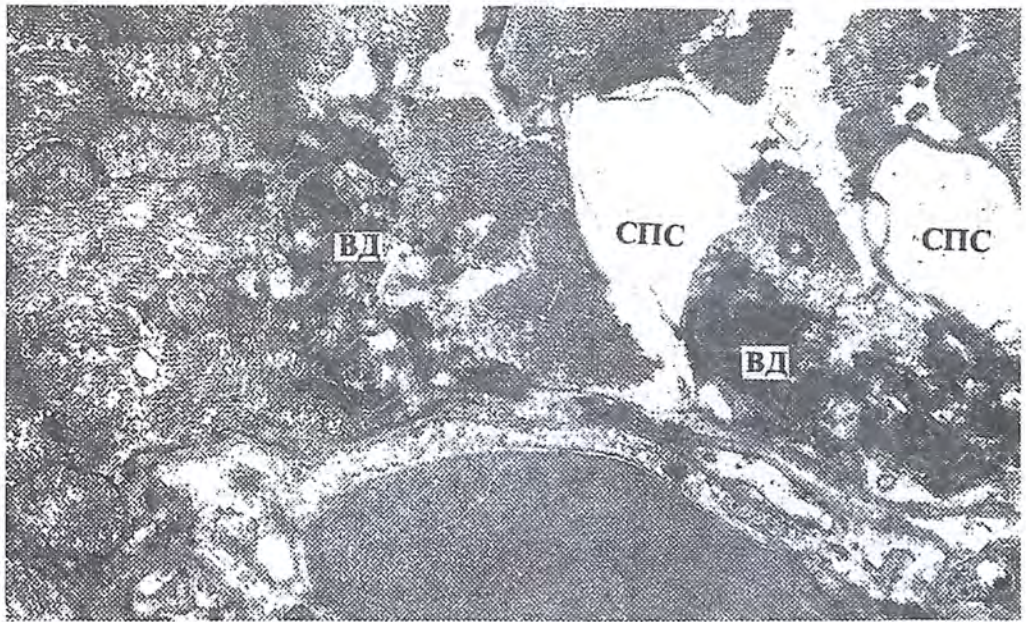
## Висновки

1. У мишей з генетично детермінованим діабетом II типу високий рівень глікемії крові супроводжується вірогідним збільшенням маси тіла, що обумовлює зменшення відносної маси міокарда.

2. У щурів із стрептозототициновим діабетом I типу зростання рівня глікемії у міру тривалості експерименту, навпаки, супроводжується вірогідним зменшенням маси тіла, що призводить до відповідного збільшення відносної маси міокарда.

3. В умовах розвитку цукрового діабету як I, так і II типів у лівому шлуночку міокарда щурів та мишей у міру збільшення тривалості експерименту відзначено прогресуюче зростання морфологічних ознак діабетичної міокардіодистрофії. Морфологічні зміни помічено у всіх трьох зонах кардіоміоцитів, які виявляються у стовщенні базальних мембран судин, набряку перикапілярного простору, звуженні просвіту капілярів та появі у них еритроцитарних сладжів, що разом може призвести до змін метаболічної та скорочувальної активності міоцитів, послаблення судинної прохідності та порушення трофіки органа.

4. Субмікроскопічні ознаки діабетичної кардіоміопатії у тварин при діабеті II типу мають односпрямований характер з тими, що виявлені за умов діабету I типу. На ранніх стадіях захворювання (2 міс) морфологічні зміни при діабеті II типу за ступенем прояву значно поступаються



Мал. 1. Деструктивні зміни в елементах саркоплазматичної сітки та порушення структури вставних дисків у кардіоміоциті щура з діабетом I типу (6 міс). ВД - вставний диск, СПС - саркоплазматична сітка . 36. X 19800.



Мал.2. Деструктивні зміни у кардіоміоциті миші із діабетом II типу (6 міс) з накопиченням мієліноподібних структур. МПС - мієліноподібні структури. 36. X 14200.

поміченим у тварин із стрептозотоциновим діабетом I типу. За умов тривалого перебігу діабету (4-6 міс) така різниця практично нівелюється.

## Література

1. Krolevski A.S., Czyzyk A., Janeczko D. et al. Mortality from cardiovascular diseases among diabetics // *Diabetologia*. 1977, **13**, N 4, 345-350.
2. Berdanier C.D. Diabetes mellitus // *Prog. Food Nutrition Sci.* 1993, **17**, N 3, 261-285.
3. Fein F.S., Sonnenblick E.H. Diabetic cardiomyopathy // *Proc. Cardiovasc. Dis.* 1985, **27**, № 4, 255-270.
4. Moricke R. Interaction between glucose utilisation and left ventricular heart function in type I-diabetics // *Acta Physiol. Hung.* 1988, **71**, N2, 233-241.
5. Avogaro A., Nosadini R., Doria A. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease // *Amer. J. Physiol.* 1990, **58**, N4, E606-618.
6. Glatz J., van Dreda E., Keizer H.A. et al. Rat heart fatty acide-binding protein content is increased in experimental diabetes // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1994, **199**, N2, 639-646.
7. Saito K., Nishi S., Kashima T. et al. Histologic and ultrastructural studies on the myocardium in spontaneously diabetic KK mice: a new animal model of cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* 1984, **53**, N2, 320-323.
8. Yen-Chung H., Suzuki K., Abe H. et al. Ultrastructural alterations in cardiac muscle of diabetic BB Wistar rats // *Virch. Arch.* 1987, **411**, 45-52.
9. Jackson C.V., McGrath G.M., Tahiliani A.G. et al. A functional and ultrastructural analysis of experimental diabetic rat myocardium // *Diabetes*. 1985, **34**, 876-883.
10. Thuesen L., Christianes J.S., Mogensen C.E. Left ventricular mass and wall thickness in insulin dependent diabetic patients without clinical sings of ischaemic heart disease // *Ann. Clinic. Res.* 1988, **20**, Suppl. 48, 7-9.
11. Hoeven K.N., Factor S.M. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive-diabetic heart disease // *Circulation*. 1990, **82**, N3, 848-855.
12. Богданова Т.І., Воскобойник Л.Г. Ультраструктурні зміни в лівому шлуночку міокарда щурів в умовах експериментального цукрового діабету I типу // *Ендокринологія*. 1997, **2**, N 2, 27-35.

### Сравнительный анализ ультраструктурных изменений в миокарде животных при сахарном диабете I и II типов

Л.Г.Воскобойник, Т.И.Богданова

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

При сахарном диабете I и II типов в левом желудочке миокарда подопытных животных определяются отчетливые морфологические изменения, затрагивающие все три зоны кардиомиоцитов и основные компоненты микроциркуляторного русла. У мышей с генетически детерминированным диабетом (II тип) ультраструктурные изменения миокарда сходны по характеру с обнаруженными у крыс при диабете I типа, но на ранних стадиях заболевания (2 мес) значительно уступают им по степени выраженности. При продолжительном развитии диабета (4-6 мес) это различие сглаживается.

### A comparative analysis of the ultrastructural changes in the myocard of animals with type I and II diabetes mellitus

L.Voskoboinik, T.Bogdanova

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

In type I and II diabetes mellitus in the left ventricle of the myocard of rats and mice the striking morphological changes were found. These changes were registered in all three zones of cardiomyocytes and in capillaries. The ultrastructural abnormalities in mice with type II diabetes are similar to those found in rats with streptozotocin-induced diabetes, but at the early stages of the disease (2 mo) these changes were less pronounced. In long-lasting diabetes (4-6 mo) these differences disappeared.

## ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ОРГАННОЇ КУЛЬТУРИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПОРОСЯТ

*І.П. Пастер*

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

Органна культура щитовидної залози новонароджених поросят активно поглинає йод з культурального середовища та секретує тиреоїдні гормони (тироксин і трийодтиронін) протягом тривалого часу, що свідчить про перспективність її використання в експериментальній та клінічній трансплантології.

**Ключові слова:** щитовидна залоза, органна культура, йод, тиреоїдні гормони, трансплантація.

Стійкий гіпотиреоз досить часто є наслідком надмірного хірургічного втручання на щитовидній залозі і вимагає додаткового лікування L-тироксином протягом тривалого часу і навіть усього життя [1-3]. Це робить необхідним проводити часту клініко-лабораторну оцінку стану хворого для підбору адекватної дози препарату з метою досягнення гормональної компенсації та запобігання можливим ускладненням, особливо у хворих похилого віку та при захворюваннях серцево-судинної системи.

Гормональна терапія стійкого гіпотиреозу трансплантацією тканини щитовидної залози є привабливою альтернативою, бо може звільнити цих хворих від тривалої медикаментозної терапії [3-6]. Крім цього, трансплантація тиреоїдної тканини стимулює куку щитовидної залози [4]. Повідомлення про наслідки експериментальних досліджень з аутологічної, сингенної та ксеногенної трансплантацій тиреоїдної тканини [3, 7-9] доповнюються даними про клінічне застосування аутоотрансплантації кріоконсервованої щитовидної залози у хворих з післяопераційним гіпотиреозом [1, 3-6, 10].

Однак подібна аутоотрансплантація вимагає тривалого строку зберігання (понад 2 роки, що потрібні для діагностики сталого післяопераційного гіпотиреозу) достатньої кількості тиреоїдної тканини хворого та можливості її відновлення із збереженням гормонсекреторної функції [3-5]. До того ж при всіх інших формах гіпотиреозу (крім післяопераційного) виключена можливість проведення саме аутоотрансплантації щитовидної залози.

Крім цього, трансплантація як метод лікування зіткнулась сьогодні з великою проблемою: недостатньою кількістю донорських органів і тканин [11]. Багато дослідників намагаються вирішити це питання, вважаючи, що ксенотрансплантація (пересадка органів і тканин від тварин людині) в комбінації з сучасною імуносупресивною терапією є цілком реальним виходом з цього становища [11-13]. Одним із найпридатніших донорських матеріалів вважається свинячий [6, 14, 15]. Антигенна близькість тканинних білків і білків крові людини та свині робить цю тварину цілком

придатним донором, а попереднє органне культивування дозволяє значно знизити імуногенні властивості трансплантаційного матеріалу [6, 16].

Метою нашої праці було вивчення життєздатності та функціональної активності органної культури щитовидної залози новонароджених поросят (за даними визначення показників поглинання йоду та секреції тироксину і трийодтироніну тиреоїдною тканиною) в динаміці.

## Матеріали та методи

Дослідження проводили на органній культурі щитовидної залози новонароджених поросят, для отримання якої щойновидалені щитовидні залози очищали від жирової та сполучної тканин, промивали кілька разів охолодженим середовищем 199 (Інститут поліомієліту та вірусних енцефалітів, Росія) з антибіотиками (100 ОД бензилпеніциліну та 100 мкг стрептоміцину із розрахунку на 1 мл середовища), розрізували на невеликі шматочки (менші ніж 1 мм<sup>3</sup>) та культивували в середовищі 199, яке містило 10% інактивованої нагріванням ембріональної телячої сироватки (Науково-виробниче підприємство "Сангва", Україна) та антибіотики, у флаконах в термостаті при 37<sup>0</sup>С.

У кінці кожного строку культивування відбирали аліквоти середовища для кількісного визначення в ньому тироксину та трийодтироніну радіоімунологічним методом з використанням наборів реактивів РІО-Т<sub>4</sub>-ІПР та РІО-Т<sub>3</sub>-ІПР (Дослідне підприємство Інституту біоорганічної хімії АН Беларусі), після чого в кожену пробу вносили по 74 кБк йоду-131 (Дослідне підприємство "Радиопрепарат" Інституту ядерної фізики АН Узбекистану). Через 90 хв шматочки тканини щитовидної залози промивали декілька разів холодним 0,9%-ним розчином NaCl, висушували на фільтрувальному папері та зважували, після чого в них визначали рівень поглинання йоду радіометричним методом [17] на гамма-лічильнику Gamma-cord II (Miles Laboratories Inc., США).

Статистичну обробку експериментальних результатів проводили за методами варіаційної статистики.

## Результати

Проведені нами дослідження засвідчили здатність органної культури щитовидної залози новонароджених поросят активно поглинати йод з культурального середовища протягом тривалого часу (таблиця).

Таблиця. Функціональна активність органної культури щитовидної залози новонароджених поросят (M±m)

Строки культивування, доба	Поглинання йоду, імг·хв <sup>-1</sup> ·мг тканини <sup>-1</sup>	Секреція Т <sub>4</sub> , пмоль·мг тканини <sup>-1</sup>	Секреція Т <sub>3</sub> , пмоль·мг тканини <sup>-1</sup>	Співвідношення Т <sub>4</sub> / Т <sub>3</sub>
1	1610 ± 296 (5)	-	-	-
3	1067 ± 88 (5)	57,09 ± 9,68 (8)	10,31 ± 1,10 (2)	5,16 ± 2,00 (2)
5	732 ± 10 (10)	16,03 ± 2,24 (9)	3,30 ± 0,92 (4)	8,93 ± 5,25 (2)
8	1191 ± 95 (5)	12,96 ± 2,20 (10)	3,14 ± 0,83 (9)	5,95 ± 1,03 (9)
11	692 ± 23 (5)	4,09 ± 0,63 (10)	0,61 ± 0,12 (10)	8,69 ± 1,53 (10)
14	825 ± 24 (5)	3,70 ± 0,46 (10)	0,57 ± 0,23 (10)	10,68 ± 1,61 (10)
17	770 ± 32 (5)	3,58 ± 0,56 (8)	0,23 ± 0,06 (8)	20,20 ± 3,37 (8)
20	634 ± 18 (5)	2,35 ± 0,48 (3)	0,08 ± 0,02 (3)	35,34 ± 10,78 (3)

Примітка: в дужках вказана кількість органних культур, кожна з яких отримана від окремої тварини.

Висока функціональна активність тиреоїдної тканини *in vitro* була також підтверджена результатами кількісного визначення тиреоїдних гормонів (тироксину та трийодтироніну) в культуральному середовищі, рівень

яких обернено пропорційний строкам культивування. На противагу цьому співвідношення  $T_4/T_3$  зростає з  $5,16 \pm 2,00$  (на 3-тю добу культивування) до  $35,34 \pm 10,78$  (на 20-ту добу).

Кореляційний аналіз результатів досліджень не виявив статистично вірогідної залежності між показниками поглинання йоду та секретії тироксину ( $r=0,62$ ,  $P>0,05$ ), трийодтироніну ( $r=0,69$ ,  $P>0,05$ ), а також їх співвідношенням ( $r=-0,67$ ,  $P>0,05$ ).

## Обговорення

Нами проведено вивчення основних функціональних властивостей органної культури щитовидної залози як потенційного трансплантаційного матеріалу для лікування різних форм гіпотиреозу.

На відміну від паратиреоїдної або клітиноострівцевої трансплантації, де клітини прищитовидної залози або острівців Лангерганса забезпечують функціональну здатність продукувати гормони в кожній клітині, тиреоїдна трансплантація потребує повноцінного тиреоїдного фолікула, структуру якого складають фолікулярні клітини, фолікулярний колоїд, базальна мембрана і капілярні судини, як мінімальної одиниці для забезпечення тиреоїдної функції [5]. Для синтезу та секретії гормонів у відповідне середовище цілком достатньо тиреоїдної тканини з максимальним розміром шматочків до  $1 \text{ мм}^3$  (такого розміру досить, аби запобігти центральному некрозу в кожному зразку тканини), що у разі трансплантації тиреоїдної тканини забезпечує хороші наслідки [10, 18, 19]. Крім цього, трансплантація тиреоїдної тканини замість трансплантації тиреоцитів є зручнішою в технічному плані [3, 5].

Однак за даними деяких авторів, основні властивості клітин щитовидної залози зберігаються також у разі трансплантації їх суспензії [7, 8]. При цьому рівні тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону в сироватці крові тиреоїдектомованих щурів, а також ефективність поглинання радіойоду трансплантатом залежать від кількості трансплантованих клітин [8].

Поглинання йоду є першою фазою біосинтезу гормонів щитовидної залози [20]. Воно зв'язане з надходженням у клітину натрію і залежить від натрієвого градієнту, який контролюється локалізованою в базолатеральній частині клітинної мембрани  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазою [20]. Поглинання йоду має діагностичне значення, оскільки його акумуляція в ділянці трансплантації додатково підтверджує той факт, що трансплантат тиреоїдної тканини життєздатний та його експериментальне або клінічне застосування є успішним [3-5, 9]. У останні роки з цією метою почали застосовувати  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат (тропний до щитовидної залози ізотоп з незначним променевим навантаженням), що дозволило засвідчити високу ефективність застосування ксенотрансплантації органних культур щитовидної залози новонароджених поросят для терапії післяопераційного гіпотиреозу [10].

Радіоізотопними критеріями життєздатності трансплантату тиреоїдної тканини вважаються: при сцинтиграфії - накопичення радіоізоотопу в місці трансплантації [3, 5, 10], при радіометрії - більш ніж чотирикратне співвідношення між його поглинанням ділянкою трансплантації та контрольною (симетрична частина організму) ділянкою [9, 16]. При цьому кількість

поглинутого радіоїоду приймається за якісний показник життєздатності трансплантату [16].

У експериментах *in vitro* для контролю використовують клони фібробластів тиреоїдної тканини або фібробласти СНО-КІ, рівень поглинання якими радіоїоду становить відповідно  $60 \pm 2$  і  $100 \pm 9$  імпл/хв/ $10^6$  клітин - значно менше одного відсотка аналогічного показника для культивованих тиреоцитів [21]. З урахуванням середнього виходу клітин з тиреоїдної тканини (приблизно  $10^7$  з одного граму) [21] можна стверджувати, що поглинання радіоїоду фібробластами майже не впливає на результати радіометричного визначення життєздатності органної культури щитовидної залози.

Також наші результати підтвердили повідомлення про здатність клітин щитовидної залози свині в умовах *in vitro* активно продукувати тиреоїдні гормони [22, 23]. Раніше було доведено, що концентрація внутрішньоклітинного тироксину у культивованих тиреоцитах свині становить  $1,890 \cdot 10^{-8}$  мкг/клітину при радіоімунологічному та  $0,708 \cdot 10^{-8}$  мкг/клітину при хроматографічному способі визначення, що еквівалентно  $4,39 \cdot 10^{-5}$  моль/л і  $1,78 \cdot 10^{-5}$  моль/л, відповідно [24]. Цей рівень приблизно в 1000 разів вищий, ніж відповідний показник для циркулюючої крові ( $3,18 \pm 0,59$  мкг/дл або  $3,98 \cdot 10^{-8}$  моль/л) [24].

При використанні результатів подібних дослідів у експериментальній та клінічній трансплантології треба враховувати, що ступінь гормональної компенсації гіпотиреозу та фактична кількість поглинутого трансплантатом щитовидної залози радіоїоду залежать від його функціональної цілосності в момент дослідження, кількості трансплантованої тканини та рівня циркулюючого в крові реципієнта тиреотропного гормону [8, 16].

Незважаючи на те, що функціонування додаткового джерела тиреоїдних гормонів визнано як основний механізм лікувального ефекту трансплантації при гіпотиреозі [3-6, 10], не виключена також можливість стимулюючого впливу на щитовидну залозу реципієнта [4]. Так, під час дослідження йодакумулюючої функції куски щитовидної залози у хворих з післяопераційним гіпотиреозом було встановлено, що після аутоімплантації кріоконсервованої тиреоїдної паренхіми спостерігається поступове збільшення здатності накопичувати йод [4].

Відсутність статистично вірогідної кореляційної залежності між показниками поглинання йоду (початковий етап синтезу тиреоїдних гормонів) та секреції тироксину і трийодтироніну (кінцевий етап синтезу), а також їх співвідношенням, пов'язані, на нашу думку, з безпосереднім впливом умов культивування тканини щитовидної залози також і на проміжні ланки гормоногенезу.

Зростання співвідношення  $T_4/T_3$  в процесі культивування на фоні поступового зниження показників секреції обох гормонів свідчить про здатність тиреоїдної тканини в незвичних для себе умовах підтримувати на вищому рівні, в першу чергу, секрецію тироксину, як основного гормону щитовидної залози, що свідчить про її високі адаптаційні властивості. Це знайшло також додаткове підтвердження і даними гістологічного дослідження органної культури щитовидної залози новонароджених поросят у динаміці культивування [25].

Таким чином, результати даної роботи свідчать, що органа культура щитовидної залози новонароджених поросят зберігає функціональну активність протягом тривалого часу і може бути застосована в експериментальній і клінічній трансплантології. Критеріями відбору трансплантаційного матеріалу можуть бути його здатність поглинати радіоїод та продукувати тиреоїдні гормони (в першу чергу тироксин).

## Література

1. Okamoto T., Fujimoto Y., Obara T. et al. Trial of thyroid autotransplantation in patients with Graves' disease whose remnant thyroid has unintentionally been made too small at subtotal thyroidectomy // *Endocrinol. Japon.* 1990, **37**, 95-101.
2. Sugino K., Mimure T., Toshima K. et al. Follow-up evaluation of patients with Graves disease treated by subtotal thyroidectomy and risk factor analysis for postoperative thyroid dysfunction // *J. Endocrinol. Invest.* 1993, **16**, 195-199.
3. Shimizu K., Nagahama M., Kitamura Y. et al. Improvement of thyroid function after autotransplantation of cryopreserved thyroid tissues in rats: clinical application of the procedure to patients with persistent hypothyroid Graves' disease after thyroidectomy // *Thyroidol. Clin. Exp.* 1996, **8**, 55-62.
4. Пушкарь Н.С., Македонская В.А., Утевский А.М. и др. Аутоимплантация криоконсервированной (-196°C) тиреоидной паренхимы как метод лечения послеоперационного гипотиреоза // *Пробл. эндокринолог.* 1984, **30**, N5, 42-46.
5. Shimizu K., Nagahama M., Kitamura Y. et al. Autotransplantation of cryopreserved thyroid tissues for the treatment of irreversible postoperative hypothyroid Graves' disease. Report of the first case // *Thyroidol. Clin. Exp.* 1997, **9**, 23-26.
6. Турчин І.С. Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатії // *Ендокринологія.* 1996, **1**, N2, 6-13.
7. Mulcahy R.T., DeMott R.K., Clifton K.H. Transplantation of monodispersed rat thyroid cells: hormonal effects on follicular unit development and morphology // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1980, **163**, 100-110.
8. Domann F.E., Mitchen J.M., Clifton K.H. Restoration of thyroid function after total thyroidectomy and quantitative thyroid cell transplantation // *Endocrinology.* 1990, **127**, 2673-2678.
9. Fischel R.J., King N.J., Boyle E.M. et al. Evaluation of xenogeneic thyroid transplants as a model of cell-mediated response // *Transplant. Proc.* 1992, **24**, 535-536.
10. Турчин І.С., Комісаренко І.В., Тронько М.Д. та ін. Трансплантація культур клітин і тканин щитовидної залози при гіпотиреозі: Метод. рекомендації. К.: Чорнобильінтерінформ, 1997. 15 с.
11. Kemp E. Xenotransplantation // *J. Intern. Med.* 1996, **239**, 287-297.
12. Bach F.H., Winkler H., Wrighton C.J. et al. Xenotransplantation: A possible solution to the shortage of donor organs // *Transplant. Proc.* 1996, **28**, 416-417.
13. Cooper D.K.C. Experimental progress and clinical perspectives in xenotransplantation // *Transplant. Proc.* 1996, **28**, 1153.
14. Dillner L. Pig organs approved for human transplants // *Brit. Med. J.* 1996, **312**, 657.
15. O'Brien C. Xenotransplantation - Yellow light for pig-human transplants // *Science.* 1996, **271**, 1357.
16. Lafferty K.J., Cooley M.A., Woolnough J., Walker K.Z. Thyroid allograft immunogenicity is reduced after a period in organ culture // *Science.* 1975, **188**, 259-261.
17. Gorban' E.N., Tron'ko N.D., Paster I.P., Nebozhina M.V. The influence of electromagnetic ultra-high-frequency radiation on absorption of iodine by the organic culture of thyroid gland // *Physics of the Alive.* 1996, **4**, 133-136.
18. Bauer M.F., Herzog V. Mini organ culture of thyroid tissue: a new technique for maintaining the structural and functional integrity of thyroid tissue *in vitro* // *Lab. Invest.* 1988, **59**, 281-291.

19. Kitamura Y., Shimizu K., Nagahama M., Shoji T. Cryopreservation of thyroid pieces - Optimal freezing condition and recovery // *J. Jpn. Surg. Soc.* 1994, **95**, 1420.
20. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993, **1154**, 65-82.
21. Mothersill C., Seymour C.B. Development of transformed characteristics by sheep thyroid cells irradiated as differentiated primary cultures // *Cell. Biol. Intern. Reports.* 1984, **8**, 887-896.
22. Gruffat D., Venot N., Marriq C., Chabaud O. Thyroid hormone synthesis in thyroglobulin secreted by porcine thyroid cells cultured on porous bottom chambers. Effect of iodide // *Endocrinology.* 1992, **131**, 2921-2927.
23. Kasai K., Yamaguchi F., Hosoya T. et al. Effects of inorganic iodide, epidermal growth factor and phorbol ester on hormone synthesis by porcine thyroid follicles cultured in suspension // *Life Sci.* 1992, **51**, 1095-1103.
24. Kawada J., Nishida M., Yoshimura Y., Yamamoto T. The presence of a high concentration of thyroxine in thyroid epithelial cells // *Acta Endocrinol.* 1982, **100**, 393-397.
25. Дроздович І.І., Турчин І.С., Балла І.А. Гістологічна характеристика органної культури щитовидної залози новонароджених поросят у динаміці культивування // *Доп. НАН України.* 1996, N11, 158-163.

**Функциональная активность органной культуры щитовидной железы новорождённых поросят**  
 И.П.Пастер  
*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 254114 Киев*

Органная культура щитовидной железы новорождённых поросят активно поглощает йод из культуральной среды и секретирует тиреоидные гормоны (тироксин и трийодтиронин) на протяжении длительного периода времени, что свидетельствует о перспективности её применения в экспериментальной и клинической трансплантологии.

**Functional activity of the newborn pig thyroid organ culture**  
 I.P.Pasteur  
*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 254114 Kyiv, Ukraine*

The newborn pig thyroid organ culture uptakes iodine from the surrounding medium and secretes thyroid hormones (thyroxine and triiodothyronine) for prolonged periods of time, that bear out perspective of its application in experimental and clinical transplantology.

## ВПЛИВ ТИМОЦИТІВ ТА ЧИННИКІВ ЗАГРУДИННОЇ ЗАЛОЗИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТОЗОГЕПАТИТІ

*Б. В. Олійник*

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

На моделі експериментального гепатозогепатиту у щурів, індукованого введенням  $\text{CCl}_4$ , вивчали здатність інтактних тимоцитів, тимоцитів, стимульованих *in vitro* непептидним мітогенним чинником тимуса (НЧТ), і офіціального препарату вілозену відновлювати функцію печінки. Доведено, що внутрішньовенна трансплантація  $25 \times 10^6$  інтактних тимоцитів значно прискорює у щурів відновлення секреції жовчі та солей жовчних кислот, екскреції бромсульфоталеїну, пригнічених введенням гепатотоксину. Трансплантація активізованих НЧТ тимоцитів у аналогічних умовах через 7 діб повністю відновлює досліджувані функціональні показники печінки у реципієнтів. Шестиразове внутрішньочеревинне введення вілозену (200 мкг/100 мг маси тіла), що містить у своєму складі НЧТ, у відповідні строки спостереження дає такий самий ефект, як і активізовані тимоцити. Крім того, вілозен нормалізує активність гепатоспецифічних ферментів у сироватці крові. Парентеральне введення НЧТ щурам уже через добу сприяє дозозалежному підвищенню включення  $^3\text{H}$ -тимідину в тканину печінки. Одержані результати засвідчують морфогенетичну активність мітогенних чинників загрудинної залози стосовно клітин печінки, яка може бути прямою або ж опосередкованою через тимоцити.

*Ключові слова: тимоцити, небілкові чинники загрудинної залози, печінка, гепатозогепатит.*

Відтворення та диференціювання клітин в організмі значною мірою опосередковані регуляторним впливом імунної системи [1 - 5]. Морфогенетична функція лімфоїдної системи має універсальний характер і поширюється на клітини різного гістотипу [6 - 8]. Носіями імунотропної активності виступають ефекторні клітини Т-системи імунітету та продуковані ними чинники. Шляхом впливу на імунну систему відкривається можливість коригування морфогенетичних процесів в організмі. У цьому плані як імуномодулятор заслуговує на увагу низькомолекулярний екстракт загрудинної залози - вілозен. Препарат є комплексом двох активних чинників тимуса - непептидного, який стимулює проліферацію зрілих тимоцитів, зокрема Т-супресорів, та олігопептидного, що забезпечує відшарування рецепторів з тимоцитів [9].

Мета проведеного дослідження - вивчити вплив тимоцитів та Т-клітинних мітогенів - НЧТ і офіціального препарату вілозену на відновлення функціонального стану печінки у разі експериментального ураження її чотирихлористим вуглецем.

### Матеріали та методи

У дослідях використані 8-12-тижневі щурі-самці лінії Вістар, вирощені у віварії інституту. Токсичний гепатозогепатит моделювали 5-разовим через добу внутрішньом'язовим введенням 0,5 мл чотирихлористого вуглецю на 100 г маси тіла, розведеного маслиною

олією у співвідношенні 1:1. Тварин з ураженою печінкою використовували в подальшому експерименті через добу після останнього введення гепатотоксину. За контроль брали інтактні щури та тварини з ушкодженою печінкою. Тимоцити для трансплантації брали у декапітованих молодих тварин і поміщали у середовище 199 за загальноприйнятим методом. Двічі відмивали середовищем виділення і готували суспензію, яка містила  $1 \times 10^7$  клітин в 1 мл середовища. Активізацію тимоцитів здійснювали шляхом додавання до 1 мл суспензії 10 мкг НЧТ і подальшої 90-хвилинної інкубації при 37 °С як активізованої, так і інтактною суспензії клітин. Інкубовані тимоцити двічі відмивали, і  $25 \times 10^6$  клітин в 1 мл середовища 199 внутрішньовенно трансплантували реципієнтам з гепатозогепатитом. Вілозен по 200 мкг на 100 г маси тіла вводили щурам з токсичним ураженням печінки протягом 6 діб. Функціональний стан печінки оцінювали на 17-ту добу досліду за даними жовчотворення та бромсульфоталеїнового тесту [10].

Зміни синтезу ДНК у печінці здорових щурів під впливом НЧТ визначали через добу після одноразового його внутрішньочеревинного введення. За годину до декапітації дослідним щурам внутрішньовенно вводили  $^3\text{H}$ -тимідин з розрахунку 0,5 мкКі на 1 г маси тіла. Після декапітації у тварин вилучали печінку, піддавали її перфузії 0,15 М розчином NaCl, подрібнювали в гомогенізаторі з тефлоновим товчачиком у розчині вищезгаданого складу з додаванням додецилсульфату. На попередньо просочені 10% розчином ТХО паперові фільтри наносили 0,2 мл 30% гомогенату, двічі промивали 5% розчином ТХО та етанолом і висушували. Радіоактивність на фільтрах підраховували у флаконах із сцинтиляційною рідиною марки СР-8 на спектрометрі Mark-III (Голандія). Аланін-амінотрансферазу (АлАТ), аспартатамінотрансферазу (АсАТ) та лужну фосфатазу (ЛФ) у сироватці крові визначали за допомогою наборів фірми "Лахема" (Чехія). Матеріал опрацьований статистично за критерієм t Стьюдента.

## Результати

У щурів з експериментальним гепатозогепатитом на 7-му добу після останнього введення гепатотоксину жовчотворення та секреція солей жовчних кислот складала відповідно 77 та 54% від маси секрету інтактних тварин (табл.1). Екскреція бромсульфоталеїну з жовчю за перші 30 хв

Таблиця 1. Секреторна і екскреторна функції печінки у щурів з гепатозогепатитом після трансплантації сингенних інтактних і активованих НЧТ тимоцитів ( $M \pm m$ )

Група тварин	Секреція жовчі, мг/хв/100 г маси тіла	Секреція солей жовчних кислот, мкг/хв/100 г маси тіла	Екскреція бромсульфоталеїну, мг/100 г маси тіла		
			0 - 30 хв	30 - 60 хв	60 - 120 хв
Інтактні, n = 10	4,87 ± 0,18	1,26 ± 0,08	1,37 ± 0,005	1,89 ± 0,06	0,41 ± 0,06
Гепатозогепатит, n = 9	3,77 ± 0,29 P < 0,01	0,68 ± 0,03 P < 0,001	0,67 ± 0,045 P < 0,001	1,09 ± 0,09 P < 0,01	1,16 ± 0,13 P < 0,01
Гепатозогепатит+ тимоцити, n = 8	4,46 ± 0,14 P > 0,05	0,72 ± 0,04 P < 0,01	1,00 ± 0,087 P < 0,01	1,47 ± 0,12 P > 0,05	1,18 ± 0,08 P < 0,001
Гепатозогепатит+ активовані НЧТ тимоцити, n = 10	5,6 ± 0,34 P > 0,05	1,28 ± 0,08 P > 0,05	1,77 ± 0,2 P > 0,05	1,38 ± 0,16 P < 0,05	0,50 ± 0,07 P > 0,25

Примітка: P - вірогідність різниці між інтактною та дослідними групами тварин.

спостереження була знижена наполовину, за другі - на 42%. Протягом другої години спостереження у затруєних тварин виділялось майже в 3 рази більше барвника, ніж за цей самий час у інтактних тварин. За 2 год екскреторного процесу у щурів з uszkodженою печінкою виводилось із жовчю на 21% бромсульфогфталейну менше, ніж у інтактних тварин.

Трансплантація тваринам з uszkodженою печінкою  $25 \times 10^6$  інтактних сингенних тимоцитів значно прискорює процеси відновлення секреції жовчі та холатів, однак досягти рівня інтактних тварин не вдається. Екскреція бромсульфогфталейну з жовчю протягом першої години залишається сповільненою, а за другу годину спостереження зберігається на рівні контрольних показників.

Внутрішньовенне введення щурам з гепатозогепатитом суспензії активізованих НЧТ сингенних тимоцитів через 7 діб супроводжується повним відновленням досліджуваних функціональних показників печінки. Секреція жовчі і холатів у цієї групи тварин за інтенсивністю дещо перевищувала показники інтактних тварин. Така сама закономірність відзначалась і стосовно виведення бромсульфогфталейну за перші 30 хв, що, ймовірно, зумовлює зниження екскреції барвника за другу годину спостереження.

Таким чином, клітини лімфоїдної системи, зокрема інтактні тимоцити, сприяють відновним процесам у пошкодженій  $CCl_4$  печінці. Трансплантація активізованих тимоцитів була ефективнішою і забезпечувала за ідентичних умов повне відновлення функціонального стану печінки у реципієнтів.

Тропний вплив НЧТ на проліферативні процеси у печінці виявлено і у разі безпосереднього його введення в організм інтактних тварин, ефективність якого залежала від уведеної дози. Максимальне включення  $^3H$ -тимідину спостерігалось у разі внутрішньочеревинного введення 200 мкг чинника на 100 г маси тіла (табл. 2). Збільшення дози у 2 рази призводило до гальмування включення мітки у клітини печінки.

Однак, зважаючи на те, що застосування НЧТ не виходить за межі експериментальних досліджень, оскільки його одержання пов'язане з використанням агресивних хімічних сполук [9], подальше вивчення регенераційних процесів у печінці було проведено з використанням офіційного препарату вілозену, до складу якого входить НЧТ.

Введення тваринам з експериментальним гепатозогепатитом вілозену за гепатотропною активністю було рівнозначним трансплантації активізованих НЧТ тимоцитів. Відновлювались жовчосекреторна функція печінки та швидкість поглинання бромсульфогфталейну з плазми крові дослідних тварин (табл.3). Одночасно нормалізувалась активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази у сироватці крові.

## Обговорення

Токсична дія чотирихлористого вуглецю на організм обумовлена активізацією перекисного окислення ліпідів [11] і проявляється значними змінами в лімфоїдній системі [12]. Імунна система обґрунтовано вважається органом-мішенню для більшості відомих ксенобіотиків. У ній раніш ніж у інших органах, що беруть участь у гомеостазі, з'являються ознаки функціональних порушень, зокрема, спустошення клітин загрудинної залози, зниження проліферативної активності тимоцитів, лімфопенія. Зазначені

Таблиця 2. Включення <sup>3</sup>H-тимідину в ДНК печінки *in vivo* під впливом НЧТ ( імн / хв / 40 мг сирові тканини; M ± m)

Контроль	Доза чинника, мкг на 100 г маси тіла			
	50	100	200	400
637,3 ± 22,7 n = 10	679 ± 16,5 n = 9 P > 0,1	1008 ± 28,3 n = 10 P < 0,001	1243 ± 31,4 n = 9 P < 0,001	782 ± 216 n = 10 P > 0,05

Примітка: P - вірогідність різниці між контрольною і дослідними групами тварин.

Таблиця 3. Секреторна та поглинальна функція печінки і активність АЛАТ, АсАТ, ЛФ у сироватці крові щурів з гепатозогепатитом після введення вілозену (M ± m)

Група тварин	Секреція жовчі, мг/хв/100 г маси тіла	Затримка бромсульфофталеїну в крові, %	Активність ферментів, ІОД /л		
			аланінаміно-трансферази	аспартатаміно-трансферази	лужної фосфатази
Інтактні, n = 12	5,9 ± 0,5	12,4 ± 0,82	77,5 ± 7,6	300 ± 24,8	545 ± 70,6
Гепатозогепатит, n = 11	4,0 ± 0,18	19,0 ± 1,4	176,2 ± 12,5	400,3 ± 35,2	720 ± 90,5
Гепатозогепатит+ вілозен, n = 12	6,1 ± 0,42 P < 0,01 P <sub>1</sub> > 0,05	13,8 ± 0,68 P < 0,01 P <sub>1</sub> > 0,05	95,0 ± 9,8 P < 0,001 P <sub>1</sub> > 0,05	270,6 ± 20,8 P < 0,01 P <sub>1</sub> > 0,05	510 ± 45,0 P < 0,01 P <sub>1</sub> > 0,05

Примітка: P - вірогідність різниці між даними груп тварин з гепатозогепатитом. P<sub>1</sub> - вірогідність різниці між даними інтактних тварин і тварин з гепатозогепатитом, яким вводили вілозен.

зміни пов'язані з надзвичайною чутливістю лімфоїдних структур до дії чотирихлористого вуглецю та його метаболітів, високою кумулятивною здатністю, швидким виснаженням компенсаторної потенції лімфопоезу [12].

Випереджувальне введення імуномодуляторів, зокрема левомізолу, який подібно до досліджуваного НЧТ належить до Т-клітинних мітогенів, запобігає порушенню бласттрансформації лімфоцитів та ліпідного складу їх мембран, індукованому CCl<sub>4</sub>, розвитку гіперферментемії у сироватці крові та активізації перекисного окислення ліпідів у печінці [13, 14]. Однак під час раніше проведених нами досліджень з премедикацією тварин НЧТ не виявили гепатозахисної дії стосовно секреторної та екскреторної функцій печінки після введення чотирихлористого вуглецю [4]. Розбіжність у результатах, можливо, обумовлена використанням різних критеріїв оцінки ефекту та високих доз гепатотоксину або ж деякою відмінністю механізмів дії препаратів.

Сингенні тимоцити, трансплантовані щурам з експериментальним гепатозогепатитом, значною мірою компенсують лімфопенію, відновлюють порушений імунний гомеостаз та структуру гепатоцитів [3]. Високий гепатотропний ефект стимульованих НЧТ сингенних тимоцитів, імовірно, забезпечується донорськими та новоутвореними клітинами. За даними

наших досліджень, уже через добу після введення НЧТ включення  $^3\text{H}$ -тимідину в ДНК спленоцитів мишей збільшується на 45% [4]. Окрім цього, реалізація відновних процесів в ушкодженій печінці за стимуляції імуннокомпетентних клітин може здійснюватись через біологічно активні чинники, що утворюються в процесі проліферації тимоцитів та Т-лімфоцитів або ж шляхом безпосереднього обміну генетичним матеріалом через мікротунелі за прямого контакту лімфоциту з гепатоцитом [6, 15]. Висока імовірність прямої тропної дії досліджуваних чинників на клітини печінки.

Одержані результати дають підстави вважати, що шляхом стимуляції імунної системи лімфоцитотропними чинниками за грудинної залози, зокрема вілозеном і її непептидним чинником, та безпосереднім уведенням в кров'яне русло тимоцитів можна сприяти відновленню функціонального стану печінки у разі її хімічного ушкодження. Вивчення характеру морфогенетичного впливу лімфоцитів та імунотропних чинників в умовах експерименту дозволить виявити клінічну і практичну значущість цього феномену за різних патологічних станів.

## Література

1. Бабаева А. Г. Регенерация и система иммуногенеза. М.: Медицина, 1985. 205 с.
2. Долгушин Н. И. О значении иммунных механизмов в регуляции репаративных процессов // Пат. физиол. экспер. терап. 1978, N 6, 30-33.
3. Колпашикова Н. Ф. Влияние трансплантации клеток тимуса, костного мозга и селезенки на восстановительные процессы в патогенетически измененной печени // Бюл. exper. биол. мед. 1979, 86, N 10, 477-480.
4. Олейник Б. В. Регуляция биологической функции Т-лимфоцитов небелковым фактором лимфоидной ткани. Автореф. дис. докт. биол. наук. К., 1989. 40 с.
5. Сobotка Л., Шимек И. Отношение лимфатической ткани к регенерационным процессам печени // Чехослов. мед. 1983. 6, N 3, 178-180.
6. Донцов В.И. Применение теории гиперцикла для анализа процессов межклеточной регуляции пролиферации тканей. Доказательства существования специализированной клеточной системы регуляции пролиферации тканей // Успехи совр. биол. 1986, 101, в.1, 18-29.
7. Труфакин В. А., Шмаков А. А. Иммунная система и ее регуляторная роль в процессах пролиферации и дифференцировки в организме // Вестн. АМН СССР. 1991, N 12, 23-28.
8. Череев А. Н., Ковальчук Л. В., Горлина Л. К., Стонанс Н. Я. Участие иммунной системы в процессах дифференцировки нелимфоидных тканей: способность лимфоцитов усиливать дифференцировку трансформированных фибробластов in vitro // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Новосибирск: Наука, 1988, 197-209.
9. Безвершенко И.А., Гойдаш М.М., Бойко М. Г., Премыслов В.Х. Вилозен и его иммунобиологическая активность // Иммунобиология гормонов тимуса. К.: Здоров'я, 1989, 97-103.
10. Олейник Б. В. Влияние спленина на обмен и экскрецию бромсульфоталеина и секрецию печени у крыс с токсическим гепатитом // Физиол. ж. АН УССР. 1978, N 1, 52-56.
11. Kecknagel R.O. Carbon tetrachloride hepatotoxicity // Pharmacol. Rev. 1967, 19, N 1, 145-167.
12. Редькина Е. К., Овакимов В. Г. Реакция лимфоидной ткани при интоксикации  $\text{CCl}_4$  // Пат. физиол. экспер. терап. 1977, в.2, 43-48.
13. Yoshikawa T., Furukawa Y., Wakamatsu Y., Kondo M. Immunopotentiators and protection they give against carbon tetrachloride hepatotoxicity // Experientia. 1982, 38, N 1, 501-502.

14. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени. К.: Здоров'я, 1989. 168 с.
15. Бабаева А. Г., Шахламов В. А., Юдина Н.В. Морфологическая характеристика лимфоцитогепатоцитарных контактов в различные сроки регенерации печени у мышей // Бюл. эксп. биол. мед. 1994, N 2, 176-179.

**Влияние тимоцитов и факторов вилочковой железы на функциональное состояние печени при экспериментальном гепатозогепатите**

Б. В. Олейник

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

На модели экспериментального гепатозогепатита у крыс, индуцированного  $\text{CCl}_4$ , изучали способность интактных тимоцитов, тимоцитов, стимулированных *in vitro* непептидным митогенным фактором тимуса (НФТ), и официального препарата вилосена восстанавливать функциональное состояние печени. Показано, что внутривенная трансплантация  $25 \times 10^6$  интактных тимоцитов значительно ускоряет восстановление секреции желчи, солей желчных кислот и экскреции бромсульфопфталеина печенью, угнетенных введением гепатотоксина. Трансплантация активированных НФТ тимоцитов в аналогичных условиях через 7 сут полностью восстанавливает исследуемые показатели печени у реципиентов. Шестикратное внутривенное введение крысам с гепатозогепатитом вилосена (по 200 мкг на 100 г массы тела), содержащего в своем составе НФТ, в тождественные сроки наблюдения равноценно эффекту активизированных тимоцитов. Кроме того, вилосен нормализует активность гепатоспецифических ферментов в сыворотке крови. Парэнтеральное введение здоровым крысам НФТ уже через сутки стимулирует дозозависимое включение  $^3\text{H}$ -тимидина в ткань печени. Полученные результаты свидетельствуют о восстановительной эффективности митогенных факторов вилочковой железы, действие которых на клетки печени может быть прямым либо опосредованным через тимоциты.

**Influence of thymocytes and thymic factors on functional state of the liver in experimental hepatosohepatitis**

B.V. Oliynyk

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

A capacity of intact thymocytes, those stimulated by nonpeptide mitogenic thymic factor (NTF) *in vitro*, and the official preparation, vilosen, for the repair of the liver functional state has been studied on the model of  $\text{CCl}_4$ -induced experimental hepatosohepatitis in rats. A significant increase in acceleration of the repair of bile secretion, bile salts and liver bromosulphophthalein excretion inhibited by hepatotoxin administration was revealed following the intravenous transplantation of  $25 \times 10^6$  intact thymocytes. A complete repair of the liver indices studied was noted 7 days after transplantation of NTF-activated thymocytes under analogous conditions. A sixfold intraperitoneal injection of vilosen (200 mg/100 g body weight) containing NTF to rats with hepatosohepatitis in the same terms of examination was equivalent to the effect of activated thymocytes with normalization of hepatospecific enzymes in blood serum. Already in 24 hours after parenteral injection of NTF to healthy rats, stimulation of a dose-dependent incorporation of  $^3\text{H}$ -thymidine in the liver tissues was noted. The results indicate that in hepatosohepatitis the reparative efficacy of mitogenic thymic factors on the liver cells may be direct or mediated by thymocytes.

## Огляди

# ЗНАЧЕННЯ І МЕХАНІЗМИ ДІЇ АНДРОГЕНІВ НА НОРМАЛЬНУ ТА МАЛІГНІЗОВАНУ ПЕРЕДМІХУРОВУ ЗАЛОЗУ

О.Г. Резніков

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

В огляді відображено уявлення про ендогенні джерела та шляхи надходження андрогенних гормонів до передміхурової залози (ПЗ), регуляцію рівня біологічно активних андрогенів та їх метаболітів у крові і ПЗ, структуру та функцію клітинних рецепторів андрогенів, механізми впливу андрогенів на клітинну проліферацію та апоптоз, ріст і функцію ПЗ за нормальних умов та при її злоякісному переродженні. Окреслено сучасні підходи до андрогенної депривації як методу лікування раку ПЗ, зокрема, запропонований автором і співпрацівниками метод комбінованої низькодозової естроген-антиандрогенної терапії. Результати досліджень останніх років свідчать про важливу роль хромосомних делецій, генних мутацій, клітинних онкогенів, ростових факторів, інших чинників пара- та аутокринної регуляції проліферації та апоптозу у формуванні андрогенної нечутливості пухлини, виникненні рецидивів і прискоренні злоякісного росту.

*Ключові слова: андрогени, антиандрогени, передміхурова залоза, рак.*

Передміхурова залоза відіграє значну роль у здійсненні чоловічої репродуктивної функції. Водночас вона є органом величезного онкологічного ризику. Останніми роками рак передміхурової залози (РПЗ) вийшов на друге місце серед онкологічних захворювань у чоловіків, а в похилому віці - на перше місце [1]. Тому збільшується актуальність питань регуляції росту та функції ПЗ за нормальних умов і при її злоякісному перетворенні, ендокринної терапії РПЗ та механізмів формування гормональної нечутливості. Переважно це стосується залозкового епітелію, бо у 99 % випадків РПЗ гістологічно визначається як аденокарцинома, що розвивається з каналцево-альвеолярних структур.

### Роль андрогенів у регуляції передміхурової залози

Поміж численних гормональних, паракринних та аутокринних чинників, які контролюють структуру та функцію ПЗ, найважливішими, безперечно, є статеві стероїдні гормони, насамперед андрогени. ПЗ є класичним прикладом майже абсолютної андрогенної залежності. Після кастрації, наприклад шурів, її маса, загальний вміст ДНК та кількість клітин зменшуються на 75-85%. Спостерігаються атрофія ацинарного епітелію, строми, дегенерація кінцевих ділянок протоків, припинення вироблення секрету залози тощо. Всі ці та інші зрушення повністю нормалізуються після замісного введення андрогенних препаратів. Андрогени підтримують нормальний розмір і структуру ПЗ, забезпечуючи рівновагу між швидкістю проліферації та відмирання переважно епітеліальних клітин шляхом геномної регуляції мітозів та апоптозу.

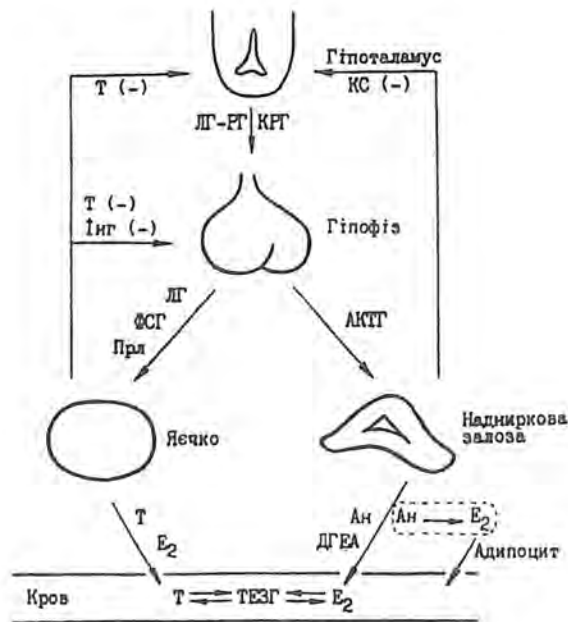
Концентрація андрогенних стероїдів та їх активних форм у крові та ПЗ є одним із визначальних чинників щодо перебігу андрогензалежних процесів у залозі (мал. 1). Особливу увагу приділяють тестостерон-естрадіолзв'язуючому глобуліну (ТЕЗГ) плазми крові, бо від цього залежить рівень вільних андрогенів, які є біодоступними для клітин-мішеней. Вважається, що естрогени стимулюють синтез цього білка у печінці, а андрогенні гормони пригнічують його. Проте є відомості про наявність

позитивної кореляції між рівнями тестостерону (Т) та ТЕЗГ у крові чоловіків похилого й старечого віку, тобто вікової групи ризику щодо захворювання на РПЗ [2].

Необоротна реакція відновлення Т, що контролюється НАДФН-залежною 5 $\alpha$ -редуктазою, призводить до утворення в ПЗ активного метаболіту - 5 $\alpha$ -дигідротестостерону (ДГТ). У свою чергу, з ДГТ утворюються 3 $\alpha$ - та 3 $\beta$ -епімери андростандіолу (3 $\alpha$ - та 3 $\beta$ -діоли) за участю НАДФН-залежних 3 $\alpha$ - та 3 $\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогеназ. У кількісному відношенні в ПЗ людини переважають 3 $\alpha$ -діол і андростерон, а у гіперплазованій або карциноматозній залозі - ДГТ [3]. 3 $\alpha$ -діол здатний перетворюватись на ДГТ, тому його розглядають як форму резервування ДГТ, тоді як 3 $\beta$ -діол є одним із регуляторів секреторної функції епітелію ПЗ [4].

5 $\alpha$ -Редуктаза є андрогензалежним ферментом. Можливо, саме тому під час старіння, коли зменшується надходження Т у ПЗ, в ній послаблюється метаболізм андрогенів і змінюється співвідношення тканинного вмісту ДГТ, 3 $\alpha$ - та 3 $\beta$ -діолів.

За даними Bruchovsky та співавторів [5], 5 $\alpha$ -редуктазна активність у нормальній ПЗ людини зосереджена переважно у клітинах строми. Доведено, що ДГТ ініціює утворення в тканинних елементах строми паракринних регуляторів, що стимулюють (епідермальний фактор росту, трансформуючий фактор росту - TGF $\alpha$ ) або пригнічують (TGF $\beta$ ) проліферативну та функціональну активність епітеліальних клітин ПЗ. Проте в ізольованих епітеліальних клітинах ПЗ молодих шурів ДГТ утворюється у 29 разів більше, ніж у клітинах строми [6].



Мал. 1. Регуляція вмісту андрогенів у крові: Т - тестостерон; Ан - андростендіон; ДГЕА - дегідроепіандростерон; E<sub>2</sub> - естрадіол; Інг - інгібін; КС - кортикостероїди; ТЕЗГ - тестостерон-естрадіол-зв'язуючий глобулін; ЛГ - лютеїнізуючий гормон; ЛГ-РГ - рилізінг-гормон ЛГ; КРГ - рилізінг-гормон кортикотропіну; АКТГ - адренкортикотропний гормон (кортикотропін); ФСГ - фолікулостимулюючий гормон; Прл - пролактин

Видові розбіжності можуть бути зумовлені різним розподілом ізоформ ферментів метаболізму андрогенів. У ПЗ людини виявлено по два ізоферменти 5 $\alpha$ -редуктази та 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази, вивчено їх тканинну локалізацію, будову відповідних генів та експресію їх у клітинах різних типів [7 - 9]. Ген 5 $\alpha$ -редуктази типу 1 розташований у короткому плечі 5-ї хромосоми каріотипу людини, типу 2 - у короткому плечі 2-ї хромосоми. У ПЗ кількісно переважає ізофермент 2, який міститься головним чином у стромі. Епітелій багатий на 5 $\alpha$ -редуктазу 1-го типу.

Після орхіектомії в крові чоловіків залишається 5 % від початкового рівня Т, проте концентрація ДГТ у ПЗ дорівнює 40 % від такої у чоловіків з інтактними яєчками [8]. Автори пояснюють це здатністю ПЗ перетворювати неактивні стероїди надниркового походження на ДГТ. Вони вважають, що у 65-річних чоловіків адренкортикальні стероїди забезпечують утворення 40 % ДГТ у ПЗ, а не 5-10 %, як це відбувається у лабораторних тварин. Людина та інші примати посідають щодо цього унікальне місце, бо їх надниркові залози виробляють велику кількість андростендіону, дегідроепіандростерону та його сульфату.

Накопичення андрогенів у ПЗ здійснюється завдяки присутності в цитоплазмі білка, що за своїми властивостями нагадує ТЕЗГ. Головне значення для реалізації біологічних ефектів андрогенів має специфічний рецепторний білок цитоплазми із високою спорідненістю до ДГТ ( $K_{acc} = 10^{11} M^{-1}$ ).

У межах цього огляду ми позбавлені можливості детально описати внутрішньоклітинну динаміку стероїд-рецепторної взаємодії та наступних молекулярно-біологічних змін, що передують структурно-функціональним проявам андрогенної активності на клітинному рівні. Через те що андрогенний рецептор (АР) належить до суперсімейства лігандзалежних транскрипційних чинників, закономірності цих процесів є спільними для всіх стероїдних гормонів, і вони викладені у численних монографіях та оглядових публікаціях [10 - 13]. Зауважимо лише, що цитоплазматичний АР існує у димерній формі та з'єднаний із білками теплового шоку. Зв'язування ДГТ з АР призводить до його активізації та переміщення гормон-рецепторного комплексу в ядро клітини. Цьому передують перебудова олігомерного комплексу, а саме фосфорилування та дисоціація з вивільненням білків теплового шоку. Активовані ядерні АР взаємодіє з специфічними послідовностями ДНК у геномі клітини, що підвищує транскрипцію певних генів та синтез зрілих мРНК. Ізолювання АР, клонування комплементарної ДНК, аналіз її структури та амінокислотної будови АР людини здійснені наприкінці 80-х років [14 - 16]. Ген АР людини локалізований у ділянці 11-12q X-хромосоми [15, 17]. Він складається з 8-ми екзонів і має розмір понад 90 kb. У клітинах ПЗ людини продуктами його експресії є 2 мРНК завдовжки 8,5 та 11 kb, у щурів - одна мРНК розміром 10 kb.

АР ПЗ людини - це слабкокислий білок, що має молекулярну масу 99 кДа та ізоелектричну точку близько 6,8. Молекула АР складається з 910 амінокислот, у ній ідентифіковано 3 функціональних домени (мал. 2). С-кінцевий домен зв'язує андрогенний ліганд, що зумовлює димеризацію АР (рецептор взаємодіє із ДНК у формі димера). Середній домен безпосередньо взаємодіє з гормон-реагуючим елементом ДНК. У цьому домені структурно розрізняють два так звані "цинкові пальці". Один з них розпізнає гормон-реагуючий елемент у регуляторній ділянці гена, другий причетний до білок-білкової взаємодії. N-кінцевий домен АР діє як активізатор транскрипції.

Відносно регуляції кількості АР у ПЗ протягом довгого часу вважалося, що вона перебуває під стимулюючим впливом андрогенів. Справді, у перші 4 доби після кастрації рівень АР у ПЗ знижується. Проте він відновлюється на 8-му добу без замісного введення андрогенів [18]. За нашими даними [10], концентрація специфічних АР у цитоплазмі ПЗ щурів через 6 діб після кастрації або попереднього введення антиандрогену ніфтоліду інтактним тваринам більш як на



Мал. 2. Функціональна будова рецептора андрогенів: N - N-кінцевий домен; С - С-кінцевий домен; сітчаста ділянка - домен, що ініціює транскрипцію; чорна ділянка - ДНК-зв'язуючий домен, що взаємодіє з гормонреагуючим елементом (ГРЕ); заштрихована ділянка - андрогензв'язуючий домен; ДГТ - 5 $\alpha$ -дигідротестостерон

50 % перевищує нормальний рівень. З цим узгоджуються результати досліджень, що свідчать про аутологічну знижувачу регуляцію ("down-regulation") експресії АР-мРНК [19, 20].

Внаслідок АР-індукованої активізації транскрипції у ПЗ найближчими годинами посилюються біогенез рибо- і полісом, синтез білків, у тому числі андрогензалежних ферментів. Збільшується утворення секреторних білків, соку ПЗ. Підвищується активність РНК-полімерази, альдолази, фосфатази, фосфодіестерази, глюкозамін-6-фосфатсинтази, фосфофруктокінази. ПЗ швидко реагує на андрогени збільшенням об'єму цитоплазми ацинарного епітелію, вмісту РНК і білка, фруктози, сироваткового антигену ПЗ, кислої фосфатази ПЗ, лужної фосфатази. Останні 3 речовини виявляються у сироватці крові.

Пізніше, через 24-36 год після початку дії андрогену, у ПЗ зростає активність ДНК-полімерази, тимідин-кінази, відбуваються реплікація ДНК і поділ клітин. Проведені нами дослідження із застосуванням специфічних антагоністів АР надали нові докази, що залежні від андрогенів морфологічні та біохімічні процеси в ПЗ (синтез ДНК, РНК, білків, фруктози тощо) опосередковані клітинними рецепторами андрогенів [10].

Збільшення кількості епітеліальних клітин у ПЗ під впливом андрогенів зумовлене не тільки посиленням проліферації, тобто мітотичної активності, але й уповільненням апоптозу - природного процесу запрограмованого відмирання клітин. Інволюція тканини ПЗ після кастрації є активним, енергозалежним процесом, який ініціюється усуненням гальмівного впливу андрогенів на апоптоз [21]. У кастрованих тварин апоптоз ПЗ починається з швидкого і значного зменшення кількості ядерних АР. Хромосомна ДНК розпадається на низькомолекулярні фрагменти під впливом ядерної Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-залежної ендонуклеази, яка активізується підвищенням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. На 2-3-тю добу після кастрації в епітеліальних клітинах значно зростає кількість апоптозних тілець. Одночасно в них збільшується експресія протоонкогенів *c-fos* і *c-myc*, білків теплового шоку, гена TGF, а також репресованого тестостероном гена глутатіон-S-трансферази Xb<sub>1</sub>.

Естрогени, 90 % котрих у чоловічому організмі утворюється поза статевими залозами, переважно у жировій тканині, здійснюють у ПЗ антагоністичну дію відносно андрогенів. Поширена думка, що естрогени гальмують у ПЗ 5 $\alpha$ -редуктазу, тобто зменшують перетворення Т на ДГТ. Але й досі немає переконливих доказів на користь цього, скоріш навпаки. Наприклад, на тлі введення ДГТ зумовлене естрогеном зменшення маси ПЗ хом'ячків виявляється меншим за таке за умов введення Т замість ДГТ [22]. Цікаво, що синтез АР у ПЗ під впливом естрогенів не тільки не зменшується, а навіть збільшується [23]. Отже, антагонізм естрогенів щодо впливу андрогенів на андрогензалежні клітини ПЗ зумовлений іншими

механізмами: по-перше, пригніченням секреції гонадотропінів, по-друге, через пряму інгібіцію синтезу Т у яєчках [24], по-третє, завдяки підвищенню рівня ТЕЗГ у крові, тобто зменшенню біологічної доступності Т для ПЗ.

На відміну від естрогенів, пролактин потенціоє дію чоловічих статевих гормонів на ПЗ. По-перше, пролактин підвищує кількість цитоплазматичних АР, по-друге, сприяє конверсії Т на ДГТ. Обидва ефекти здійснюються за участю цАМФ як вторинного месенджера. Є відомості про те, що простагландин  $F_{2\alpha}$  і пролактин займають одні й ті ж самі рецепторні місця на мембранах клітин ПЗ.

#### *Андрогени і рак передміхурової залози*

На початковій стадії злоякісного росту ПЗ її тканини виявляють таку ж саму залежність від андрогенів, як і нормальна залоза. Зважаючи на високу ефективність ендокринної терапії РПЗ, яка здійснюється шляхом андрогенної депривації (орхіектомія, лікування естрогенами, агоністами ЛГ-РГ, блокаторами АР), зрозумілими є спроби розглядати чоловічі статеві гормони як чинники канцерогенезу. Тим паче, що РПЗ ніколи не спостерігався у євнухів та чоловіків, що їх було кастровано до настання статевої зрілості [25]. Проте доведено, що андрогени не ініціюють РПЗ, а лише сприяють злоякісній трансформації епітелію залози та стимулюють подальший ріст пухлини. За нашим багаторічним досвідом, хронічне введення лабораторним тваринам великих доз Т, ДГТ та андростандіолів окремо або в різних співвідношеннях не відтворює малігнізації ПЗ, у тому числі й тоді, коли гормони вводили разом із ад'ювантом Фройнда.

Результати дослідження вмісту андрогенів у крові хворих на РПЗ досить суперечливі [13, 26, 27]. За даними нашої лабораторії, за наявності РПЗ без метастазів загальний вміст Т у плазмі крові підвищений у 1,5 рази, ТЕЗГ - удвічі, а індекс вільного Т зменшений у 1,5 рази порівняно із такими показниками здорових чоловіків того ж самого віку. Концентрація ДГТ у крові залишається нормальною. Причиною підвищеного рівня Т може бути як сповільнення метаболічної деградації гормону внаслідок високого вмісту ТЕЗГ, так і посилення гонадотропної стимуляції яєчок через низький рівень вільного Т.

Що ж до метаболізму Т у тканинах РПЗ, то для нього є характерним зменшення  $5\alpha$ -редуктазної активності [28]. Проте не завжди тканинна концентрація ДГТ зменшена, у диференційованих пухлинах вона буває й підвищеною. Нещодавно у кількох клітинних лініях РПЗ виявлено також особливості експресії 4 ізоформ  $17\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази - ферменту, що контролює взаємну конверсію Т і андростендіону, естрадіолу та естрогену [29].

Стан андроген-рецепторної системи при РПЗ вивчається вже чимало років. Це питання виявилось надзвичайно складним через величезну індивідуальну варіабельність, гетерогенний розподіл АР між строною та епітелієм, залежність від стадії прогресії пухлини, ступеня її диференціації тощо.

Припускають, що досить високе "насичення" тканини РПЗ рецепторами андрогенів свідчить про збереження гормональної чутливості та перспективності антиандрогенної терапії [30]. У практичному аспекті визначення концентрації АР у зразках РПЗ, що їх узято шляхом простатектомії, трансуретральної резекції або трансректальної пункційної біопсії, могло б правити за орієнтир щодо вибору методу лікування, прогнозу хвороби та контролю ефективності ендокринної терапії [31, 32].

Згідно з даними імуногістохімічних досліджень [33], у помірно- та високодиференційованих ділянках РПЗ людини всі пухлинні клітини містять АР, а в низькодиференційованих вони не виявляються чи є дуже варіабельні за вмістом. АР є в уражених метастазами лімфовузлах, кістках та головному мозку [34].

Вивчення АР радіолігандним методом з використанням  $^3H$ -ДГТ продемонструвало, що тривалість ремісії у хворих на РПЗ залежить певною мірою від наявності та кількості рецепторів у пухлині [35]. Згадані автори виявили АР у 59,6 % хворих,

концентрація їх коливалась у широких межах - від 10 до 238 фмоль/мг білка (за даними нашої лабораторії - від 8 до 333 фмоль/мг білка). У високодиференційованих пухлинах АР виявлялись майже удвічі частіше, ніж у помірно- та низькодиференційованих. Концентрація рецепторів на пізній стадії хвороби зменшувалась у групі високодиференційованих пухлин і зростала у групі помірно- та низькодиференційованих. У першому разі кількість АР коливалась від 10 до 100 фмоль/мг білка, а у другому АР не виявлялись зовсім або їхня концентрація перевищувала 100 фмоль/мг білка.

Молекулярні механізми прогресії РПЗ і формування резистентності до ендокринної терапії

На ранній стадії РПЗ у гетерогенній популяції клітин пухлини 80-85 % клітин виявляють залежність від андрогенів. Проте згодом, протягом росту пухлини, більшість з них втрачає цю залежність, особливо в умовах андрогенної депривації, здійсненої хірургічним або медикаментозним шляхом (мал. 3). Перевагу дістають андрогеннезалежні клони клітин, і пухлина стає резистентною до ендокринної терапії. На моделі андрогензалежної пухлини молочної залози самців мишей (карцинома Шіоноги) спостерігали прискорене зростання відсотку туморогенних стовбурових клітин після кастрації [36].

Втрата чутливості клітин РПЗ до андрогенів може бути наслідком зменшення кількості рецепторних молекул, дезорганізації їх кінетики, порушення транскрипції генів і трансляції андроген-індуцибельних білків, активізації незалежних від андрогенів шляхів регуляції росту ПЗ і, нарешті, мутацій гена АР, що змінюють функціональну активність рецепторної молекули, тобто специфічність і кінетичні параметри взаємодії з лігандом. У зв'язку з тим, що ген АР входить до складу Х-хромосоми, його мутація неодмінно призводить до змін амінокислотної будови рецепторного білка.

За допомогою методів молекулярної генетики виявлено точкові мутації гена АР у біоптатах РПЗ людини, в культивованих клітинах пухлини, у кісткових метастазах. Більшість мутацій відбувається в андрогензв'язуючому домені рецептора. В клітинах пухлинної лінії LNCaP аналіз будови ДНК виявив мутантне заміщення аденіну на гуанін у кодоні 868, яке зумовлює заміщення треоніну на аланін у лігандзв'язуючому домені АР [20]. Згодом ідентичну мутацію було виявлено у кісткових метастазах РПЗ людини [37]. У щепленій пухлині ПЗ людини CWR22 виявлено заміну цитидину на тимін у кодоні 874, що призводить до заміщення гістидину на тирозин у молекулі АР [38]. Також відомі інші схожі мутації АР [39].

Ймовірним наслідком зазначених мутацій є зміна спектру лігандів, що взаємодіють із АР, і формування рефрактерності до андрогенної депривації та подальший ріст пухлини. Справді, РПЗ, з якого було одержано лінію ракових клітин LNCaP, продовжував бурхливо прогресувати у хворого на тлі естрогенної терапії [40].



Рис. 3. Схема формування андрогенної нечутливості пухлини при прогресії раку передміхурової залози: білі квадрати - андрогензалежні клітини; заштриховані андрогенчутливі клітини; чорні - андрогеннечутливі клітини

Згадані вище автори дійшли висновку, що мутантні АР здатні зв'язуватись не тільки з тестикулярними андрогенами, але й з прогестероном, андрогенами адренкортикального походження (дегідроепіандростерон, андростендіон), метаболітами андрогенів (андростерон, андростандіоли) і навіть антиандрогенами (ципротерону ацетат, гідроксифлутамід, нілутамід) з подальшим переходом у активну форму. Незавжди уявити, що ці обхідні шляхи активізації АР реалізуються в умовах низького рівня тестикулярних андрогенів, наприклад, після хірургічного видалення яєчок, при лікуванні РПЗ естрогенами, агоністами ЛГ-РГ, антиандрогенами (андрокур, флутамід тощо).

Мутантні АР у тканинах РПЗ виявляються не дуже часто. Тому виникає запитання: чи існують альтернативні шляхи активізації АР за умов низьких концентрацій андрогенних стероїдів. Такими шляхами можуть бути внутрішньоклітинні процеси із залученням епідермального фактора росту, інсуліноподібного фактора росту IGF-1, ЛГ-РГ і цАМФ [34]. Ці пара- та аутокринні регулятори активізують АР у клітинній культурі навіть за умови відсутності андрогенних гормонів у культуральній рідині. Стає зрозумілою неефективність андрогенної депривації як методу лікування РПЗ, що зустрічається приблизно у 20 % випадків на ранній стадії хвороби і зростає з розвитком пухлинного процесу.

Для розуміння механізмів прогресії РПЗ на тлі ендокринної терапії є важливим збільшення синтезу АР, тобто виникнення феномена надмірної чутливості клітин до андрогенів одночасно з експресією клонів андроген-незалежних клітин. Ампліфікація нормального за будовою гена АР та його посилена експресія в пухлині передміхурової залози зустрічається у 28 % хворих з рецидивами після ендокринної терапії, але не виявляється у первинних (нелікованих) пухлинах [41]. Серед хворих, організм яких резистентний до ендокринної терапії, наявність феномена ампліфікації гена АР позитивно корелює з доживанням. З одного боку, підвищений синтез АР стримує дедиференціацію клітин РПЗ у напрямку незалежного від андрогенів росту пухлини. З іншого боку, це ж саме стає причиною відсутності лікувального ефекту андрогенної депривації, бо формує підвищення чутливості клітин пухлини до залишкових низьких рівнів ендогенних андрогенів. Подальша прогресія РПЗ та її метастазування пов'язані з переходом у стадію неконтрольованого гормонами злоякісного росту.

Важливе місце у патогенезі РПЗ займають різноманітні фактори росту, про які згадувалось вище. Також нещодавно повідомлено, що клітини андрогензалежної пухлинної культури LNCaP реагують проліферацією на додавання інтерлейкіну-6 у живильне середовище і що ДГТ навіть у низьких концентраціях індукуює синтез цього цитокіну в клітинах [42]. Отже, інтерлейкін-6 може виконувати роль паракринного фактора, що підтримує ріст РПЗ в умовах мінімальної тканинної концентрації ДГТ.

Формування андрогенної незалежності РПЗ значною мірою пов'язане з хромосомними аберациями. Генетична нестабільність виявляється у 85 % біопатів РПЗ [43, 44]. Найчастіше зустрічається втрата сегментів хромосом 8p, 10p, 10q і 16q. Саме з втратою сегменту 16q можуть бути пов'язані недоступність функції Е-кадгерину (супресора злоякісного росту) і селекція клітин з найбільш агресивним фенотипом [45]. Цей процес супроводжується мутаційною інактивацією другого алелю. В андрогеннезалежних субпопуляціях культури клітин LNCaP виявлено делецію хромосомного сегмента 8p, у той час як в андрогензалежних субпопуляціях ця аномалія відсутня [46]. Вважають, що специфічні делеції можуть активізувати клітинні онкогени (*ras*, *myc*, *sis* та ін.), продукти експресії котрих здатні стимулювати проліферацію клітин і гальмувати апоптоз.

У андрогеннезалежних клітинах РПЗ (АТ-3) експресія гена TRPM-2, що його звуть геном апоптозу, перебуває на низькому рівні [47]. Проте в них присутні всі компоненти біохімічного каскаду "програмованої смерті клітин". Тому пошуки шляхів прямої стимуляції апоптозу у випадках рефрактерності РПЗ до ендокринної

(антиандрогенної) терапії може призвести до створення нових методів лікування цієї хвороби [21, 48].

Викладені нами гіпотези і факти переконують у тому, що вдосконалення існуючих і створення нових методів лікування РПЗ потребують спільних зусиль фахівців у галузях ендокринології, онкології та молекулярної біології.

### Андрогенна депривація як метод лікування РПЗ

Усі існуючі методи ендокринної терапії РПЗ є різновидом андрогенної депривації, яка націлена на послаблення "тиску" андрогенів на тканини залози - чи то шляхом зменшення їх надходження до клітин пухлини (хірургічне видалення яєчок, естрогенотерапія, застосування агоністів ЛГ-РГ), чи то фармакологічною блокадою АР за допомогою стероїдних і нестероїдних антиандрогенів [10, 13]. Було запропоновано принцип максимальної андрогенної блокади (МАБ), яка здійснюється комбінованим застосуванням антиандрогенів з орхіектомією або агоністів ЛГ-РГ [49, 50]. Цей метод, по-перше, дозволив уникнути тяжких ускладнень, що їх дає стандартна естрогенотерапія (інфаркт, інсульт, тромбоемболічна хвороба), по-друге, здійснити блокаду не тільки тестикулярних, але й адренокортикальних андрогенів. Застосування одного лише блокатора АР (флутамід, ніфтолід), тобто без одночасного зменшення секреції андрогенів, хоча й не має негативних наслідків, що їх дають естрогени, проте не забезпечує такого ефекту щодо тривалості виживання інооперабельних хворих, який спостерігається від естрогенів, наприклад, диетилstilbestролу [51].

За результатами аналізу ефективності МАБ у 5710 хворих на прогресуючий РПЗ та понад 3000 летальних випадків зроблено висновок, що цей метод за критерієм доживання не має переваги перед однією кастрацією [52]. Проте провідні фахівці [53] вважають, що головне значення має помітне поліпшення якості життя та уникнення психологічної травми, яка пов'язана з кастрацією.

Зважаючи на велику вартість агоністів ЛГ-РГ та негативне ставлення більшості пацієнтів до кастрації, широке використання згаданих вище методів МАБ є проблематичним. Тому з метою значного здешевлення лікування та позбавлення побічних реакцій естрогенів нами запропоновано метод низькодозової естроген-антиандрогенної терапії РПЗ [54]. Цей метод ґрунтується на виявленій нами здатності малих, тобто субтерапевтичних доз естрогенів потенціювати антипростагліцинічні ефекти нестероїдного антиандрогену ніфтолїду (флутамід) [55]. У такій чи аналогічній комбінації естроген використовується замість агоніста ЛГ-РГ або хірургічної кастрації, подібно до агоніста ЛГ-РГ, значно гальмує гонадотропну активність гіпофіза і секрецію тестостерону у щурів [56, 57]. У цей спосіб зменшується кількість ендогенних андрогенів, котрі мають бути "нейтралізовані" ніфтолїдом.

Комбіноване застосування таблеток ніфтолїду (750 мг на добу) та ін'єкцій синестролу по 6 мг на добу, тобто у дозі, що в 10 разів менша за стандартну, у хворих на РПЗ виявилось дуже ефективним, кількість побічних ефектів була мінімальною [58 - 60].

На підставі результатів експериментальних та клініко-лабораторних досліджень ми дійшли висновку, що лікувальний ефект запропонованого нами методу зумовлений сукупністю кількох чинників. Серед них найважливішими є такі: 1) блокада АР у пухлині ПЗ; 2) зменшення рівня ЛГ і Т у плазмі крові; 3) підвищення вмісту ТЕЗГ у крові; 4) різке зменшення кількості вільного Т; 5) зниження швидкості утворення ДГТ у ПЗ.

Чи вичерпані можливості андрогенної депривації як методу лікування РПЗ? Безперечно ні, якщо взяти до уваги викладені вище сучасні уявлення щодо механізмів трансформації пухлини в стан рефрактерності до андрогенів і відповідно до ендокринної терапії.

На нашу думку, МАБ, або, як її ще зовуть, тотальна андрогенна блокада, має бути замінена на оптимальну андрогенну блокаду (ОАБ). Якщо дотримувати принципу достатності андрогенної депривації, яка, власне, й є оптимальною, то з'являється можливість стримувати ріст пухлини одночасно із збереженням андрогензалежних клонів її клітин. Завдяки цьому гальмуються заміщення їх агресивними клонами андрогензалежних клітин і метастазування.

На підтримку висловленої думки з'явилися повідомлення про можливість тимчасової відмови від ендокринної терапії РПЗ після проведеного курсу МАБ. Як повідомлялось на конференції з онкоурології в Берліні, що відбулася в липні 1997 р., ремісія після 8-9-місячного лікування флутамідом може тривати аж до 11-ти місяців (при цьому обов'язковий періодичний огляд хворого з визначенням вмісту простатичного сироваткового антигену у крові).

Резерви криються й у з'ясуванні можливості подальшого зниження добової дози ніфтолідю (флутаміду) у разі використання його разом з естрогеном у субтерапевтичній дозі.

Немає сумніву, що поглиблене вивчення механізму дії андрогенів та їх антагоністів на ПЗ за нормальних умов та у разі малігнізації відкриє нові перспективи щодо лікування РПЗ.

## Література

1. Carter H.B., Coffey D.S. The prostate: an increasing medical problem // *Prostate*. 1990, **16**, 39-48.
2. Carlstrom K., Eriksson A., Stege R., Rannevik G. Relationship between serum testosterone and sex hormone-binding globulin in adult men with intact or absent gonadal functions // *Internat. J. Andrology*. 1990, **13**, 67-73.
3. Hammond G.L. Endogenous steroid levels in the human prostate from birth to old age: a comparison of normal and diseased tissues // *J. Endocrinol.* 1978, **78**, 7-19.
4. Шаркевич И.Н., Омельченко Е.А., Коренева Е.М., Бриндак О.И. Сопоставление морфологических и некоторых биохимических показателей роста и функции предстательной железы кастрированных крыс, получавших раздельно и одновременно  $5\alpha$ -дигидротестостерон и  $5\alpha$ -андростан- $3\beta$ ,  $17\beta$ -диол // *Пробл. эндокринолог.* 1985, **31**, № 4, 58-61.
5. Bruchovsky N., Rennie P.S., Wilkin R.P. New aspects of androgen action in prostatic cells: stromal localization of  $5\alpha$ -reductase, nuclear abundance of androstanolone and binding of receptor to linker deoxyribonucleic acid // *Steroid Receptors, Metabolism and Prostatic Cancer* /Ed. F.H. Schroder, H.J. de Vogt. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980, 57-76.
6. Orłowski J., Clark A.F. Epithelial-stromal interactions in the regulation of rat ventral prostate function: identification and characterization of pathways for androgen metabolism in isolated cell types // *Endocrinology*. 1991, **128**, 872-884.
7. Andersson S., Einstein M., Geissler W. et al. The molecular biology of steroid  $5\alpha$ -reductase // *J. Endocr. Invest.* 1994, **17**, Suppl. 1 - 3, p. 12.
8. Labrie F., Belanger A., Dupont A. et al. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy // *Clin. Invest. Med.* 1993, **6**, 475-492.
9. Labrie F., Simard I., Luu-The V. et al. Molecular biology of the intracrine formation of androgens in the human prostate // *J. Endocrinol. Invest.* 1994, **17**, Suppl. 1 - 3, p. 13.
10. Резников А.Г., Варга С.В. Антиандрогены. М.: Медицина. 1988. 208 с.
11. Ткачук В.А. Физиология эндокринной системы // *Успехи физиол. наук.* 1994, № 2, 47-55.
12. Griffin J.E., Ojeda S.R. (eds). *Textbook of Endocrine Physiology*. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1992. 351 p.
13. Портной А.С., Гродзовская Ф.Л. Рак и аденома предстательной железы. М.: Медицина, 1984. 272 с.

14. Chang C., Kokontis J., Liao S. Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequences of human and rat androgen receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988, **85**, 7211-7215.
15. Lubahn D., Joseph D., Sullivan P. et al. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X-chromosome // *Science*. 1988, **240**, 327-330.
16. Tilley W.D., Marcelli M., Wilson J.D., McPhaul M.J. Characterization and expression of cDNA encoding the human androgen receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989, **86**, 327-331.
17. Brown C.J., Goss S.J., Lubahn D.B. et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq 11-12 and description of a DNA polymorphism // *Am. J. Hum. Genet.* 1989, **44**, 264-269.
18. Parker M.G. (Ed.) *Steroid Hormone Action*. Oxford et al.: IRL Press, 1993. 210 p.
19. Quarmby V.E., Yarbrough W.G., Lubahn D.B. et al. Autologous down-regulation of androgen receptor messenger ribonucleic acid // *Mol. Endocrinol.* 1990, **4**, 22-28.
20. Trapman J., Brinkmann A.O. Properties and expression of the androgen receptor in prostate cancer // *Mechanisms of Progression to Hormone-Independent Growth of Breast and Prostatic Cancer* /Ed. P.M.J.J. Berns, J.C. Romijn and F.H. Schröder. The Parthenon Publishing Group, 1991, 153-168
21. Van Steenbrugge G.Y. Programmed cell death in androgen-dependent and -independent prostate cancer // *Mechanisms of Progression to Hormone-Independent Growth of Breast and Prostatic Cancer* /Ed. P.M.J.J. Berns, J.C. Romijn and F.H. Schröder. The Parthenon Publishing Group, 1991, 183-196.
22. Hölscher G., Schmitz M., Wilms H. et al. The effect of estradiol on the 5 $\alpha$ -reductase in hamsters // *Acta endocrinol.* 1979, **91**, Suppl. 225, p. 89.
23. Mobbs B.G., Johnson I.E. Basal and estrogen-stimulated hormone receptor profiles in four R3327 rat prostatic carcinoma sublines in relation to histopathology and androgen sensitivity // *Cancer Res.* 1988, **48**, 3077-3083.
24. Dachlin L., Thore J., Bergman B. et al. Direct inhibitory effects of oestrogens on human testicular testosterone secretion in vitro // *Acta endocrinol.* 1983, **103**, Suppl. 256, p. 246.
25. Schröder F.H. Androgens and estrogens as promoting factors in human prostate cancer // *Mechanisms of Progression to Hormone-Independent Growth of Breast and Prostatic Cancer* /Ed. P.M.J.J. Berns, J.C. Romijn and F.H. Schröder. The Parthenon Publishing Group, 1991, 19-28.
26. Chanadian W.R., Aug G., Chaloner P.J., Chisholin G.D. The use of methyltrienolone in the measurement of the free and bound cytoplasmic receptors for dihydrotestosterone in benign hypertrophied human prostate // *J. Steroid Biochem.* 1979, **9**, 325-330.
27. Sciarra F., Toscano G., Di Alverio F. Antiandrogens: clinical applications // *J. Steroid Biochem.* 1990, **37**, 349-362.
28. Klein H., Bressel M., Kastendieck H., Voigt K.D. Androgens, adrenal androgen precursors, and their metabolism in untreated primary tumors and lymph node metastases of human prostatic cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* 1988, **11**, 30-36.
29. Castagnetta L.A.M., Carruba G., Traina A. et al. Expression of different 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase types and their activities in human prostate cancer cells // *Endocrinology*. 1997, **138**, 4876-4882.
30. Бассалык Л.С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. М.: Медицина, 1987. 224 с.
31. Федотов И.А., Денисов Л.Е., Козлов В.П., Дегтярь В.Г. Значение определения рецепторов стероидных гормонов и лечение рака предстательной железы // *Урология и нефрология*. 1983, № 1, 63-70.
32. Ekman P. Clinical significance of steroid receptor assay in the prostate // *Steroid Receptors Metabolism and Prostatic Cancer* /Ed. F.H. Schröder, H.J. de Vogt. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980, 208-224.

33. Ruizeveld de Winter J.A., Trapman J., Brinkmann A.O. et al. Androgen receptor heterogeneity in human prostatic carcinomas visualized by immunohistochemistry // *J. Pathol.* 1990, **161**, 329-332.
34. Klocker H., Culig Z., Hobisch A. et al. Prostatic carcinoma: pathogenesis and the role of androgen receptor // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1996, **104**, A5.
35. Кушлинский Н.Н., Горилловский Л.М., Ермилова В.Д. и др. Рецепторы андрогенов в цитозольной фракции злокачественных опухолей предстательной железы и их клиническое значение // *БЭБМ.* 1996, № 10, 432-437.
36. Bruchovsky N., Rennie P.S., Goldman A.J. et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma // *Cancer Res.* 1990, **50**, 2275-2282.
37. Brinkmann A.O. Mutant androgen receptors, antiandrogens and prostate cancer // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1996, **104**, A5-A6.
38. Tan J., Sharief Y., Hamil K. et al. Dehydroepiandrosterone activates mutant androgen receptors expressed in the androgen-dependent human prostate cancer xenograft CWR22 and LNCaP cells // *Mol. Endocrinol.* 1997, **11**, 450-459.
39. Harper M.E., Evans B.A.J., Daniells C.E., Griffiths K. Mutations of the androgen receptor gene in human prostatic cancer and BPH // *J. Endocrinol. Invest.* 1994, **17**, Suppl. 1-3, p. 42.
40. Horoszewicz J.S., Leong S.S., Ming Chu T. et al. The LNCaP cell line - a new model for studies on human prostatic carcinoma // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1980, **37**, 115-132.
41. Koivisto P., Kononen J., Palmberg C. et al. Androgen receptor gene amplification: A possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer // *Cancer Res.* 1997, **57**, 314-319.
42. Okamoto M., Lee Ch., Oyasu R. Autocrine effect of androgen on proliferation of an androgen responsive prostatic carcinoma cell line, LNCaP: role of interleukin-6 // *Endocrinology.* 1997, **138**, 5071-5074.
43. Isaacs J.T. Clonal heterogeneity in relation to response // *Endocrine Management of Cancer. I. Biological Bases.* /Ed. B.A.Stoll. Basel: Karger, 1988, 125-136.
44. Isaacs J.T., Wake N., Coffey D.S., Sandberg A.A. Genetic instability coupled to clonal selection as a mechanism for tumor progression in the Dunning R-3327 rat prostatic adenocarcinoma system // *Cancer Res.* 1982, **42**, 2353-2361.
45. Schalken J.A. The molecular basis for prostate cancer development // *J. Endocrinol. Invest.* 1994, **17**, Suppl. 1-3, p. 1.
46. König J.J., Kamst E., Hagemeyer A. et al. Cytogenetic characterization of several androgen responsive and unresponsive sublines of the human prostatic carcinoma cell line LNCaP // *Urol. Res.* 1989, **17**, 79-86.
47. Kyprianou N., Isaacs J.T. "Thymeneless" death in androgen-independent prostatic cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, **165**, 73-81.
48. Tenniswood M., Michna H. (eds.). *Apoptosis in Hormone-Dependent Cancers.* Berlin e.a.: Springer-Verlag, 1995. 248 p.
49. Labrie F., Dupont A., Belanger A. et al. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of only partial withdrawal of androgens // *Prostate.* 1983, **4**, 579-594.
50. Labrie F., Dupont A., Cusan L. et al. Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in previously untreated patients with clinical stage D2 prostate cancer: today's therapy of choice // *J. Steroid Biochem.* 1988, **29**, 385-396.
51. Chang A., Yeap B., Davis T. et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: Flutamide versus diethylstil- bestrol // *J. Clin. Oncol.* 1996, **14**, 2250-2257.
52. Bartolucci A. et al. Prostate cancer trialists collaborative group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients // *The Lancet.* 1995, **346**, 265-269
53. Denis L. Commentary on maximal androgen blockade in prostate cancer: A theory to put into practice ? // *Prostate.* 1995, **27**, 233-240.
54. Reznikov A.G., Varga S.V. Experimental background for combined estrogen-antiandrogen therapy of prostatic cancer // *J. Endocrinol. Invest.* 1994, **17**, Suppl. 1-3, p. 57.

55. Синицын П.В., Варга С.В., Резников А.Г. Потенцирование диэтилстильбэстролом антиандрогенных эффектов нифтолида в предстательной железе // Фармакол. токсикол. 1988, № 4, 75-77.
56. Reznikov A.G., Varga S.V. Inhibiting effects of combined administration of antiandrogen and low dose of estrogen on pituitary-gonadal axis and prostate in rats // Endocrine regulations. 1995, 29, 29-34.
57. Reznikov A.G., Varga S.V., Chaikovskaya L.V. et al. Endocrine mechanisms of suppressive effect of low dose estrogen-antiandrogen treatment on androgen dependent organs of male rats // J. Endocrinol. Invest. 1996, 19, 654-658.
58. Возіанов О.Ф., Резніков О.Г., Варга С.В. та ін. Кореляція гормональних та клінічних ефектів у хворих на рак предміхурової залози при лікуванні ніфтолідом у поєднанні з малими дозами синестролу // Лікар. справа. 1996, № 1, 107-109.
59. Vozianov A.F., Reznikov A.G., Klimenko I.A. et al. Clinical and pathogenetic rationale for a new method of treatment of cancer: low dose estrogen-antiandrogen therapy // Доп. НАН України. 1995, 3, 117-119.
60. Vozianov A.F., Reznikov A.G., Varga S.V. et al. Endocrine changes underlying clinical effects of low-dose estrogen-antiandrogen treatment of prostatic cancer // Endocrine regulations. 1995, 29, 25-28.

**Значення і механізми діяння андрогенів на нормальну і малигнізовану предстательну железу (огор)**

А.Г.Резніков

*Інститут ендокринології і обмінв речовин ім. В.П.Комісаренко АМН України, 254114 Київ*

В огорі огражені представлення об ендогенних источниках і путях поступлення андрогенних гормонів в предстательну железу (ПЖ), регуляції рівня біологічно активних андрогенів і їх метаболітів в крові і ПЖ, структурі і функції клітинних рецепторів андрогенів, механізмах діяння андрогенів на клітинну проліферацію і апоптоз, рост і функцію ПЖ в нормі і при її злоякісному переродженні. Очерчені сучасні підходи к андрогенній депривації як методу лічення рака ПЖ, в частності, пропозований автором і співробітниками метод низкодозової естроген-антиандрогенної терапії. Результати досліджень останніх років свідчать про важку ролі хромосомних делецій, генних мутацій, клітинних онкогенів, ростових факторів, других факторів пара- і аутокринної регуляції проліферації і апоптозу в формуванні нечувствительності опухли к андрогенам, рецидивуванні і ускоренні злоякісного росту.

**An importance of androgens and mechanisms of their effects on normal and malignized prostate tissue (a review)**

A.G.Reznikov

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

The article presents current view of the endogenous sources and androgen hormone delivery to the prostate (P), control of the levels of active androgens and their metabolites in blood plasma and P, structure and function of an androgen receptor, mechanisms of androgen action on cell proliferation and apoptosis, growth and functioning of normal and malignized P. Modern trends in androgen deprivation treatment of prostate cancer (PC), with a special reference to author's low-dose estrogen-antiandrogen therapy method are described. An important role of chromosome deletions, gene mutations, cellular oncogenes, growth factors and other factors of para- and autocrine regulation of cell proliferation and apoptosis in progression to androgen-independent growth of PC have come to light as a result of recent studies.

## СТАН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЗА УМОВИ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ

*Т.П. Безверха, В.В. Марков, Н.П. Корнющенко*

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

В огляді літератури узагальнено дані про вплив іонізуючого випромінювання на надниркові залози експериментальних тварин і людей. Відзначено особливості стану надниркових залоз у потерпілих від аварії на Чорнобильській АЕС.

*Ключові слова: іонізуюче випромінювання, надниркові залози, наслідки аварії на Чорнобильській АЕС.*

Надниркові залози (НЗ) є складовою частиною головної захисно-приспосовальної системи, що забезпечує адаптацію організму до надзвичайних подразників, - системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози (ГГНЗ). Іонізуюче випромінювання в широкому діапазоні доз діє на організм як надзвичайний подразник і спричинює функціональну активізацію системи ГГНЗ. При цьому найбільш значний вплив на організм здійснюють гормони кори НЗ.

На першому етапі відповідь організму на дію іонізуючого випромінювання розвивається як неспецифічна стрес-реакція з односпрямованою активізацією діяльності кіркової та мозкової речовин НЗ і виділенням у кров кортикостероїдів і катехоламінів (КА). Збудження симпато-адреналової системи (САС) - одна з ранніх реакцій організму на променеви вплив. Уже в перші хвилини після одноразового опромінення спостерігається викид КА із мозкової речовини НЗ і закінчень симпатичних нервів, внаслідок чого вміст КА у НЗ і мозку знижується. Через 30 хв у крові опромінених зростає концентрація глюкокортикоїдів. Експериментальні дані свідчать про синхронність морфологічних і гістохімічних реакцій кіркової і мозкової речовин НЗ і залежність їх від дози [1].

У перші години після гострого променевого ураження, у латентний період гострої променевої хвороби (ГПХ) характер і динаміка функціональних змін в гіпоталамо-гіпофізарному комплексі (ГГК) і НЗ тісно пов'язані - спостерігається збудження всієї системи і активізація секреції гормонів. У розпалі ГПХ внаслідок функціонального перенапруження, дистрофії і деструкції нейросекреторних ядер гіпоталамуса виникає нейроендокринна дезінтеграція [2], що проявляється порушенням взаємозв'язків між окремими елементами нейроендокринного ансамблю. Змінюються не тільки прямі і зворотні зв'язки між гіпофізом і периферичними залозами, але й синхронність функцій останніх. У тварин, які вижили, відзначається відносно відновлення інтегративних зв'язків центру з периферією, однак і через досить тривалий період можуть проявитись порушення, що спостерігалися раніше.

За умови ГПХ мозкова речовина НЗ піддається швидкій деструкції, порушується синтез КА. При опроміненні щурів дозою 6 Гр спостерігається синхронність реакцій мозкової і кіркової речовин НЗ, однак збільшення дози спричинює пригнічення і деструкцію мозкової речовини у поєднанні з гіперфункцією клітин кори [3].

Підвищення рівня кортикостероїдів у крові у перші години після опромінення відбувається як за рахунок зв'язаної (неактивної), так і особливо виражено - вільної (активної) форм гормону [4]. Розвиток променевої хвороби супроводжується дисоціацією білково-гормонального комплексу із збільшенням концентрації вільної фракції і зменшенням зв'язаної з білком без помітних змін загального

вмісту гормону у крові. У розпалі ГПХ кортикостероїдзв'язуюча здатність транс-кортину плазми різко знижується на тлі зменшення загального вмісту гормону у крові (порівняно з контролем). У термінальний період ГПХ кора НЗ зберігає високу швидкість секреції кортикостерону, хоч загальний вміст його у крові знижений через швидку утилізацію гормону на периферії [1]. За несприятливого завершення хвороби за 1 добу до смерті вміст кортизолу у крові різко підвищується. Все це засвідчує, що в усі періоди ГПХ не відбувається виснаження функціональної активності кори НЗ, що вказує на їх відносну радіорезистентність і функціональні можливості [4].

При розвитку гіперкортицизму, спричиненого радіацією, коливання секреторної активності НЗ відображають динаміку секреції кортикотропіну (АКТГ). Оскільки АКТГ є спільним регулятором секреції і метаболізму кортикостероїдів (стимулюючи секрецію гормонів НЗ, АКТГ одночасно гальмує процеси метаболізму цих гормонів у печінці і збільшує період їх виведення із організму), то із зростанням доз опромінення (у шурів починаючи з 8 Гр) значення стероїдсекретуючої активності НЗ і стероїдметаболізуючої активності печінки розходяться протилежно: зростання секреторної активності НЗ супроводиться зниженням стероїдметаболізуючої активності печінки. Ступінь відокремлення цих процесів зростає із збільшенням дози опромінення [5].

Поряд із променевим ураженням центральних регуляторних механізмів слід враховувати й місцеві порушення процесів ауторегуляції гормонотворення в корі НЗ, серед яких провідна роль, очевидно, належить зміні характеру взаємодії гормонів з рецепторами. Ще у 1979 р. було показано, що опромінення шурів дозою 6 Гр призводить до зростання у крові експериментальних тварин концентрації кортикостерону, яке, на думку автора, було обумовлене підвищенням активності рецепторного апарату адренкортикоцитів, їх високою зв'язуючою спроможністю і зменшенням швидкості дисоціації зв'язаного з ними кортикотропіну [6].

Поєднане внутрішнє (I-131, Cs-137) і зовнішнє гамма-опромінення шурів дозою 0,5 Гр призводить до поступового (протягом року) зниження вмісту кортикостерону у плазмі крові і зменшення концентрації рецепторів глюкокортикоїдів у клітинах печінки [7]. Утримання шурів у зоні жорсткого радіаційного контролю (загальна доза зовнішнього і внутрішнього опромінення за 150 діб становила від 0,0073 до 0,034 Гр) спричинило зниження концентрації рецепторів глюкокортикоїдів у печінці і лімфоцитах селезінки тварин на тлі підвищеної концентрації кортикостерону у крові [8]. Ці зміни помітніші були у молодих тварин. У разі опромінення самок шурів малими дозами виявлено дестабілізацію системи внутрішньоклітинної рецепції стероїдних гормонів, обумовлену порушеннями на рівні транскрипції і трансляції [9].

Експериментально доведено, що в діапазоні доз іонізуючого випромінювання 0,13-1,15 Гр в інтервалі часу 0,5-1,5 доби рівень кортизолу у крові незалежно від дози опромінення зростає, а в інтервалі 4-42 доби - зменшувався [10].

Визначення загальних і вільних 17-ОКС та загальних 17-КС у сечі самців шурів, опромінених гамма-променями Cs-137 дозою 4 Гр [11], встановило зменшення виділення глюкокортикоїдів протягом 1-ї доби після опромінення (до 50% від початкового рівня) і прогресуюче збільшення їх вмісту у сечі з 3-ї до 15-ї доби (315%). Зменшення виділення 17-ОКС у 1-шу добу після опромінення автори вважають наслідком пригнічення як їх продукції, так і видільної функції нирок, а подальше збільшення їх вмісту у сечі, очевидно, обумовлено розвитком ГПХ. З 15-ї до 30-ї доби після опромінення екскреція глюкокортикоїдів поступово знижувалась і на 30-ту добу становила 138% вихідного рівня.

Менш помітними були зміни виділення з сечею 17-КС. Вміст андрогенів НЗ у сечі на 2-гу добу після опромінення дещо знижувався (до 19% початкових значень), а далі до 5-ї доби зростає до 185%, після чого спостерігалось поступове

зниження екскреції КС, яке на 20-ту добу становило 70% від початкового рівня [11].

Покладаючись на експериментальні дані, складається враження, що мінералокортикоїдна функція НЗ найстійкіша до опромінення. При опроміненні дозою 0,5 і 1 Гр концентрація альдостерону у крові швидко нормалізується [12], але навіть доза 3-15 Гр не призводить до зниження продукції альдостерону [13].

Досліджуючи масу та об'єм НЗ і виділення альдостерону у мишей, ліву НЗ яких опромінювали локально рентгенівськими променями дозою 3-15 Гр, встановили, що після опромінення дозою 15 Гр відбувається швидке зменшення маси опроміненої НЗ, яка на 30-й тиждень становить 40% від початкової. Зменшення об'єму кіркової і мозкової речовин НЗ відбувалося лінійно із збільшенням дози опромінення. Гістологічне дослідження не виявило якісних змін у мозковій речовині опромінених НЗ, але у корі було встановлено помітне зменшення товщини пучкової зони і кількості клітин. В той же час опромінення суттєво не змінило рівня секреції альдостерону: видалення неопроміненої НЗ спричинило триразове збільшення продукції альдостерону в опроміненій НЗ [13].

Поряд із функціональними проводилися морфологічні дослідження НЗ опромінених тварин. Внутрішнє опромінення щурів I-131, еквівалентне дозовому навантаженню на шитовидну залозу 5 Гр, призводить до ультраструктурних змін у кірковій і мозковій речовинах НЗ, що характерні для зростання і спаду гормонотворення відповідно до різних фаз стресової реакції [14].

Помітні зміни морфофункціональної активності кори НЗ [15] виявлено при порівнянні двох ізольованих одна від одної природних мікропопуляцій мишей, які населяли близькі за екологічними умовами території, що відрізнялися за рівнем гамма-фону у 50-300 разів. Для мишей з радіоактивної ділянки характерними були збільшення маси НЗ, розширення кіркового шару, гіпертрофія клітин пучкової зони, а також місцеві дистрофічні і деструктивні зміни в корі. Особливістю цих тварин було згладжування меж між зонами, коли клітини однієї зони набували ознак іншої або елементи одної зони вклинювалися в іншу. При цьому виявлялася дезорганізація кори НЗ з появою ділянок місцевої деструкції.

Однією з цікавих особливостей, виявлених у реакції НЗ мишей 3-4-го покоління після аварії на ЧАЕС, є поява ділянок вузликаної гіперплазії: вузлики кіркової тканини округлої або овальної форми, ідентичні за структурою корі НЗ і відокремлені від власне кори загальною сполучнотканинною капсулою. Подібні аденоматозні розростання не спостерігались у тварин з контрольних ділянок і в перші роки після аварії, але відзначались раніше у поодиноких звірят, виловлених на ділянках з ураново-радієвим забрудненням в Республіці Комі. Цей феномен - свідчення незвичайної активації тканини НЗ [16].

Під час вивчення постнатального розвитку НЗ у кролів, опромінених у різні періоди внутрішньоутробного розвитку [17], виявили, що у кроликів, опромінених на 6-ту-7-му добу, були затриманий початок диференціювання сітчастої зони, ослаблений приріст кори і її пучково-сітчастої зони, порушене співвідношення кіркової і мозкової речовин. У тварин, опромінених на 13-14-ту добу, затриманий початок диференціювання усіх трьох зон кори, виявляються осередки гемопоєзу, декомплектації зон кори, порушуються співвідношення кіркового і мозкового шарів. У опромінених на 21-шу-22-гу добу відзначається сповільнення приросту кори у перші 3 міс життя, а початкові прояви гіперфункції клітин клубочкової, сітчастої і пучкової зон змінюються гіпофункцією.

У трьохмісячних мавп, опромінених внутрішньоутробно (80-90-та доба вагітності) дозою 0,5 і 1 Гр, досліджували неврологічні і гормональні показники розвитку. Поруч з низкою неврологічних порушень у опромінених дозою 1 Гр було встановлено значно підвищений порівняно з контролем рівень кортизолу у крові [18].

Отже, у реакції-відповіді НЗ на променевий вплив найбільш істотним є збільшення продукції глюкокортикоїдів. Доведено, що рентгенівське опромінення

щурів, мишей і собак дозами від 2 до 12 Гр у всіх тварин призводить до ідентичних змін вмісту у крові глюкокортикоїдів та інсуліну [19]. Виявлено пряму залежність індексу глюкокортикоїди/інсулін від дози опромінення. Що індекс був вищим, то раніше гинула тварина.

Введення глюкокортикоїдів опроміненим тваринам [20] або поєднання іонізуючого опромінення із стресом, спричиненим різними несприятливими для організму чинниками (голодування, надмірне фізичне навантаження), погіршує наслідки дії одного опромінення [21-24]. Це виражається в ослабленні і порушенні формування адаптивних процесів в організмі та у збільшенні смертності опромінених тварин. Однак одночасна дія малої дози опромінення (12,9 сГр) у поєднанні з іммобілізаційним стресом може дещо послаблювати негативні наслідки опромінення [25].

Після опромінення щурів-самців дозою 4,6 Гр через місяць концентрація кортикостерону у крові і зв'язування його з транскортином нормалізувалися і залишалися у такому стані і через 6 та 12 міс [26]. У тварин контрольної групи того самого віку через 12 міс відзначено зниження зв'язування гормону білком (напевно, через старіння), внаслідок чого збільшилася фракція вільного кортикостерону. У опромінених тварин подібного процесу не спостерігалось, що, на думку авторів, може обумовити обмеження адаптивних можливостей їх організму у пізні строки після дії радіації.

Внаслідок поєднаної дії рентгенівського опромінення дозою 0,5 Гр і тепла у щурів-самців через 6 міс встановлено зниження вмісту 11-ОКС у крові [27]. Подібне зниження вмісту кортикостерону у крові щурів відзначалося через 6 міс та пізніше після внутрішнього опромінення радіоактивним селеном-75 дозою 0,5 Гр [28]. Однак введення таким тваринам екзогенного АКТГ зумовило адекватну реакцію НЗ на стимуляцію [28].

Таким чином, експериментальні дослідження на різних видах лабораторних тварин засвідчили виражену активізацію функцій мозкової і кіркової речовин НЗ під впливом іонізуючого випромінювання, а також більшу витривалість кіркової речовини (порівняно з мозковою) до великих доз опромінення. Збільшення продукції кортикостероїдів при дії іонізуючої радіації відбувається переважно за рахунок зростання секреції глюкокортикоїдів, меншою мірою - андрогенів і ще меншою - мінералокортикоїдів. Кора НЗ зберігає високі функціональні можливості і при дозах опромінення, що спричиняють ГПХ. Навіть за несприятливого завершення ГПХ не спостерігається ознак виснаження функціонального стану кори НЗ.

У людей, що загинули через 2-6 тиж після опромінення від вибуху атомної бомби у Японії, навіть у ранніх випадках в кірковій речовині НЗ часто спостерігалися ознаки зменшення вмісту ліпідів. При макроскопічному дослідженні це було видно з сіро-жовтого кольору кори і її помітної прозорості. У деяких випадках спостерігався набряк НЗ, діapedезні крововиливи в них, некробіотичні і дистрофічні зміни клітин кіркової речовини. У померлих після 6 тиж явища атрофії кори, що відзначалися у попередніх групах, були різко вираженими [29]. У тих, що вижили після перенесеної ГПХ, розвивався інтерстиціальний склероз з вторинними атрофічними і дистрофічними змінами паренхіматозних клітин.

За умови нещасного випадку із значним нерівномірним радіаційним опроміненням тіла (3-4 Гр) протягом перших трьох фаз ГПХ відмічався знижений вміст 17-ОКС і 17-КС у добовій сечі з нормалізацією цих показників у фазі виздоровлення [30]. У осіб, що піддаються професійному опроміненню тривалий час, виявляються лише незначні зрушення у функціонуванні НЗ: на тлі нормального рівня екскреції 17-ОКС і 17-КС з сечею відзначаються змінені реакції мобілізації їх потенційних резервів за адекватного навантаження [30].

Низка досліджень функціонального стану НЗ проведена у людей, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Обстеження у динаміці протягом 1986-1993 рр. 500 ліквідаторів аварії на ЧАЕС засвідчило, що у перші три роки після аварії система ГГЗ у них була вкрай напруженою [31]. У більшості обстежених виявлений стійкий гіперкортицизм (у перший рік у 70% обстежених встановлено підвищення базальних рівнів кортизолу в 2,5 рази і АКТГ - у 1,5 рази порівняно з контролем) на тлі зниження рівня бета-ендорфіну (у 7 разів нижче норми). Через 6 років після аварії у більшості обстежених рівень кортизолу нормалізувався. Зниження рівня АКТГ у цих осіб почалося з 2-го року після аварії, тобто не спостерігалось синхронних часових змін вмісту гормонів системи ГГЗ, що може вказувати на порушення внутрішньосистемного механізму зворотного зв'язку на рівні ГГК. У той же час при функціональних навантаженнях (інсулінова проба, велоергометрія) відзначались маловиражені реакції, що автор розцінює як виснаження НЗ.

Порівняльний аналіз індивідуальних показників кортизолу і кількості глюкокортикоїдних рецепторів у лімфоцитах крові в динаміці засвідчив зростання відсотка осіб зі зниженою кількістю рецепторів поряд зі зниженням відсотка осіб з підвищеним рівнем кортизолу. Отже, у частини обстежених осіб у перші роки після аварії спостерігалися зміни гормонально-рецепторних взаємовідношень [31].

Близькі за результатами і дані обстеження ліквідаторів аварії на ЧАЕС з синдромом вегетативно-судинної дистонії, які отримали дозу опромінення 0,17-0,64 Гр (за офіційними документами). Через 2-4 роки після виходу із зони у них виявлено значне підвищення концентрації кортизолу у плазмі за незначного або малопомітного зростання вмісту АКТГ. Індукований адреналіном фармакологічний стрес не змінив у них секрецію АКТГ [32]. Автори розцінюють ці порушення як патологічну еволюцію раніше спричинених опроміненням регуляторних розладів. У осіб з цієї групи базальна секреція реніну і альдостерону не змінювались [33].

У іншому дослідженні системи ГГЗ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС також виявлено порушення внутрішньосистемних зв'язків аденогіпофіза і кори НЗ [34]. У разі опромінення у дозі понад 25 бер збільшення рівня АКТГ у крові в 5 і 3,6 рази супроводжувалося підвищенням вмісту кортизолу у крові лише на 2,7 і 7,6% відповідно. Автори пов'язують виявлені порушення, як і нейроциркуляторні судинні розлади, з стійкими структурно-функціональними змінами центрального регулятора нейроендокринних функцій - гіпоталамуса.

У осіб, які у 1986 р. перенесли ГПХ, з часом зростала активність периферичної ланки системи ГГЗ (гіперкортизолемія), тоді як початкове посилення центральної ланки (гіперкортикотропінемія), що реєструвалося у 1987-1989 рр., згодом слабшало. Нарешті, у 1991-1992 рр. виникли протилежні внутрішньосистемні зміни - гіперкортизолемія і гіпокортикотропінемія [35].

Більшість дітей, евакуйованих із м.Прип'яті і тридцятикілометрової зони ЧАЕС, у перші місяці після аварії мали підвищену концентрацію кортизолу у крові, тоді як підвищений вміст АКТГ відзначався лише у 23% обстежених. У дітей з дозовим навантаженням на щитовидну залозу до 5 Гр відзначено вірогідне збільшення базального рівня кортизолу у крові; підвищеною була і екскреція 17-ОКС з сечею. Через 1-1,5 роки після аварії вміст тиреоїдних гормонів у крові дітей нормалізувався, тоді як рівень кортизолу залишався підвищеним. Через 4 роки після катастрофи концентрація кортизолу у 55% дітей була нормальною, у 18% - зниженою і у 27% - підвищеною. За весь період спостереження клінічних ознак гіпо- і гіперкортицизму не виявлено [36].

Підвищений рівень кортизолу у крові дітей і підлітків, а також жінок, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, відзначають всі автори, що обстежували ці контингенти населення [37-41].

Аналіз стану показників систем адаптації у дітей 7-15 років, що живуть на забруднених радіонуклідами територіях Білорусі, виявив помітні зміни [42]. На тлі зниженої екскреції дофаміну динаміка виділення адреналіну мала порівняно з контролем фазовий немонотонний характер. Якщо у 1989 р. спостерігалася

тенденція до мобілізації САС на тлі зниження її резервних можливостей із збільшенням екскреції адреналіну, то у 1990 р. появились ознаки виснаження цієї системи.

Хоча середні показники вмісту АКТГ у плазмі крові дітей з територій з різними рівнями забруднення радіонуклідами не виходили за межі коливань норми, у дітей із сильно забруднених районів вони були у 2 рази вищими. У той же час вміст кортизолу у крові дітей всіх груп суттєво не відрізнявся. Щоб виявити відмінності автори застосували умовний коефіцієнт, рівний відношенню вмісту кортизолу до АКТГ. Він дає можливість оцінити кількість кортизолу, що секретується на "одну одиницю" АКТГ, тобто з його допомогою можна оцінити реактивність НЗ до АКТГ. При такій оцінці найбільша реактивність гормональної відповіді НЗ (коефіцієнт 35,5) отримана у дітей, що живуть у найчистішій зоні радіонуклідного забруднення (Cs-137 до 5 Кі/кв.км). У двох інших групах (з забрудненням 6-15 і 16-40 Кі/кв.км) ці коефіцієнти були значно нижчими (відповідно 13,2 і 16,4). На підставі наведених даних автори дійшли висновку про гіпореактивну відповідь НЗ на ендогенний АКТГ у обстежених дітей з зони радіоактивного забруднення, що свідчить про звуження адаптаційних можливостей і зниження резистентності організму до стресорних чинників середовища [42].

Визначаючи екскрецію адреналіну і норадреналіну з сечею у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, встановили, що початкова гіперактивація САС, яка спостерігалася у цих осіб у 1990-1991 рр., до 1994 р. змінюється пригніченням функціонування системи [43]. Виявлена залежність характеру порушень периферичної гемодинаміки гомілок і стоп у ліквідаторів від функціонального стану САС (переважно гіпертонічні реакції судин нижніх кінцівок під час активації САС змінюються гіпотонічними у період її виснаження). Грунтуючись на цих даних, автори припускають, що дисбаланс САС є однією з причин і головних механізмів формування тривалих порушень периферичного кровообігу у ліквідаторів. У іншому дослідженні встановлено зниження екскреції КА, особливо адреналіну, у третини ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС [44]. У осіб з різними клінічними типами нейроциркуляторної дистонії спостерігали відмінності у кількості дофаміну, що виділявся з сечею: найвищі показники екскреції дофаміну відзначено у ліквідаторів з кардіальним типом дистонії. Тривале спостереження [45] засвідчило стійке порушення функціонування САС у 78% чоловіків-ліквідаторів аварії.

Вивчення функціональних можливостей САС за допомогою проб з інсуліном у тих, хто працює з різними джерелами іонізуючого випромінювання, встановило, що із збільшенням сумарної дози опромінення (від 0,05 до 4 Гр) спостерігається активізація адреналової і недостатність медіаторної ланки САС [46], що свідчить про порушення компенсаторних і пристосувальних механізмів вегетативної нервової системи.

Аналіз психоемоційного стану практично здорових людей (донорів) із радіаційно забруднених районів Росії (Брянська обл.) виявив високий рівень стану стурбованості, що супроводжувався підвищеним рівнем АКТГ у крові і сумарної концентрації речовин катехоламінової природи за рахунок їх попередника дофаміну, тоді як рівень активних гормонів (адреналіну і норадреналіну) знижувався [47]. Вміст кортикостероїдів у крові у більшості обстежених перебував поблизу нижньої межі коливань норми.

У осіб, що працювали у зоні аварії на ЧАЕС не менше 5 років, виявлено закономірності, характерні для загального неспецифічного синдрому дизадаптації. Тривале неспецифічне підвищення активності системи ГНЗ з гіперкортизолемією, гіперінсулінемією пов'язане з розвитком ожиріння, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби. Відзначена вірогідна кореляція між рівнем стресу і кортизолемією. Для обстеженого контингенту ліквідаторів характерною була особливість реалізації хронічного стресу - наявність гіперкортизолемії без підвищення секреції АКТГ. Закономірно відзначалося зниження екскреції з сечею норадреналіну (дозозалежне

при дозі понад 10 сГр) і дофаміну [48]. Автори припускають патогенетичний зв'язок дефіциту норадреналіну і дофаміну з астено-депресивними і тривожними станами, вегетосудинними кризами, порушеннями сексуальної і репродуктивної функцій.

Таким чином, клінічними спостереженнями засвідчено, що на початкових етапах після аварії на ЧАЕС у ліквідаторів і осіб, що були евакуйовані або проживають на контрольованих територіях, спостерігалось підвищення активності систем ГГНЗ і САС - основних ланок ендокринної системи адаптації. З часом відзначено порушення внутрішньосистемного зв'язку - кортизол-АКТГ: у багатьох потерпілих помічено гіперкортизолемію без зміни рівня АКТГ у крові. Через кілька років після аварії реакція цих систем на стресові стимули стає слабшою або відсутня.

Грунтуючись на матеріалах експериментальних досліджень на тваринах, опроміненіх різними дозами іонізуючого випромінювання, важко припустити, що через місяці і роки після аварії зміни функціонального стану НЗ спричинені безпосередньо дією радіації на НЗ. Ймовірно, що тривалі порушення функціонування НЗ обумовлені іншими причинами, першою серед яких є хронічний психоемоційний стрес - другий після радіації визнаний несприятливий чинник, породжений катастрофою на ЧАЕС [49]. Спираючись на цю версію, легше зрозуміти виявлені порушення. Однак, на нашу думку, ослаблення або відсутність реакції системи ГГНЗ на різні стимули не завжди є наслідком виснаження її функціональних резервів. Можливо, що у частини потерпілих це є проявом адаптації до стресової ситуації [50], яка розвинулась у них під впливом частих, але нетяжких психотравм емоційного, соціального чи медичного характеру.

Оскільки первинна реакція організму на радіаційний вплив розвивається як неспецифічна стрес-реакція, то посилення її надзвичайними подразниками психоемоційного і соціального характеру дуже ускладнює роздільну оцінку ефекту кожного з цих чинників. Експериментально доведено, що поєднання опромінення і стресу призводить до глибших і виражених порушень. Тому визначення причини кожного з виявлених порушень є важливим для опрацювання засобів профілактики і корекції їх та обґрунтування прогнозів.

## Література

1. Дедов В.И. Пострадиационное нарушение нейроэндокринного взаимодействия //Мед. радиол. 1980, 25, N 11, 59-68.
2. Войткевич А.А. Нейро-эндокринная дезинтеграция при лучевом синдроме //Вест. АМН СССР. 1967, N 12, 5-14.
3. Ткачева Г.А. Корреляция в реакциях коркового и мозгового вещества надпочечника на облучение //Вест. АМН СССР. 1967, N 12, 33 -38.
4. Белов А.Д., Лысенко Л.П. Содержание общего, связанного и свободного кортизола в сыворотке крови баранов в различные периоды острой лучевой болезни// Радиационная биология. Радиоэкология. 1997, 37, в.5, 772-779.
5. Лицкевич Л.А. Сопряженность противонаправленных изменений стероидсекретирующей активности надпочечников и стероидметаболизирующей активности печени крыс при рентгеновском облучении //Радиационная биология. Радиоэкология. 1995, 35, в. 2, 274-281.
6. Петрова Г.А. Радиоиммунологический и радиохимический анализ пострадиационных нарушений системы гипофиз-кора надпочечников //Мед. радиол. 1979, N 3, 32-36.
7. Гаврилин М.А., Лукша Г.Л. Влияние внутреннего и сочетанного облучения на рецепцию глюкокортикоидов в печени крыс //Тез. докл. радиобиол. съезда (Киев, 20-25 сент. 1993), т.1. Пушино, 1993, с. 198.
8. Лукша Г.Л., Гаврилин М.А. Рецепция глюкокортикоидов в тканях с различной гормон- и радиочувствительностью при содержании животных в зоне жесткого радиационного контроля //Тез. докл. радиобиол. съезда (Киев, 20-25 сент. 1993), т. 2. Пушино, 1993, с. 610.

9. Канапля Я.Ф., Лукша Г.Л., Гаурьлін М.А., Сячко Л.К. Влияние сложившейся в Беларуси радиоэкологической обстановки на механизмы действия стероидных гормонов в организме //Весті АН Беларусі. Сер. біял. н. 1992, N 3-4. - РЖ 04А4, 1993, N 3, 169.
10. Митряева Н.А., Ишханова М.А., Губский В.И. и др. Нейромедиаторные процессы в структурах головного мозга после воздействия малых доз ионизирующей радиации //Тез. докл. радиобиол. съезда (Киев, 20-25 сент. 1993), т. 2. Пушино, 1993, 670-671.
11. Jordanov J.St., Kirkov N. Glukokortikoide und androgene Funktion der Nebennierenrinde bei Bestrahlung mit Gamma-Strahlen// Radiobiol. Radiother. 1988, 29, N2, 179-185.
12. Конопля Е.Ф., Милотин А.А., Кармальков С.А. Состояние ренин-ангиотензиновой системы и минералокортикоидная функция надпочечников крыс при действии малых доз ионизирующего излучения //Весті АН БССР. Сер. біял.н. 1989, N 6, 79-82. - РЖ 70, 1990, N 6, 47.
13. Rogers M.A., Michalowski A., Cullen B.M. et al. The structural and functional aspects of radiation adrenalopathy //Brit. J. Cancer. 1986, 53, Suppl. N 7, 253-255. Discuss. p. 256.
14. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Марков В.В. и др. Морфологическая характеристика гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем неполовозрелых животных в условиях воздействия I-131 // Тез. докл. радиобиол. съезда (Киев, 20-25 сент. 1993), т.1. Пушино, 1993, 120-121.
15. Ермакова О.В. Гистологический анализ ткани надпочечника полевок-экономок после хронического действия малых доз радиации в природной среде // Тез. II науч. конф. молод. Респ. Коми (Сыктывкар, 1990). Сыктывкар, 1990, с. 131.
16. Ермакова О.В. Компенсаторная гиперплазия коры надпочечников у полевок из района радиоактивного загрязнения //Чернобыль 94: Итоги 8 лет работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Тез. докл. IV междунар. науч.-техн. конф. (Зеленый мыс, 1994). Зеленый мыс, 1994, с. 249.
17. Молдавский М.И. Особенности постнатального развития надпочечных желез у кроликов, облученных в различные периоды внутриутробного развития // Отдален. последствия и оценка риска воздействия радиации: Тез. Всесоюз. конф. (Москва, 1978). М., 1978, 160-161.
18. Ordy J.M., Brizee K.R., Dunlar W.P., Knight C. Effects of prenatal <sup>60</sup>Co irradiation on postnatal neural, learning and hormonal development of the squirrel monkey //Radiat. Res. 1982, 89, N2, 309-324.
19. Мизина Т.Ю., Ситникова С.Г. Показатели эндокринного статуса как критерий оценки функционального состояния организма при лучевой патологии // Науч.-практ. аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиац. воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. респ. конф. (Минск, 12-14 марта 1991). Минск, 1991, с. 252.
20. Власенко С.П., Харкаванкян А.С., Айдинян Р.А., Тер-Саркисян А.О. Отягощающее влияние кортикостероидов на течение и исход острого лучевого поражения // Радиобиология. 1973, 13, N1, 106-109.
21. Прокудина Е.А. О реакции гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы на голодание в отдаленные сроки после облучения //Радиобиология. 1980, 20, N5, 793-796.
22. Hasan S.S., Chaturvedi P.K. Irradiation effects on the adrenal of rats undergoing inanition stress //Proc. Indian Acad. Sci. Anim. Sci. 1985, 94, N 1, 79-86.
23. Мизина Т.Ю., Ситникова С.Г., Дружина Н.А., Серкиз Я.И. Эндокринный статус крыс в условиях естественного хронического облучения //Тез. докл. радиобиол. съезда (Киев, 20-25 сент. 1993), т. 2. Пушино, 1993, 662-663.
24. Митряева Н.А. Нейроендокринна регуляція адаптації до фізичного навантаження після радіаційної дії у низьких дозах //УРЖ. 1995, 3, вип. 3, 253-255.
25. Жукова Н.А., Зяблицкий В.М., Михальская Т.Ю., Тлепшуков И.К. Экспериментальное изучение ранних изменений в организме после одновременного воздействия радиации в малой дозе и стресса //Радиац. биол. Радиоэкол. 1996, 36, в. 3, 371-375.
26. Прокудина Е.А., Светлова М.П. О связывании кортикостерона транскортином сыворотки крыс в отдаленные сроки после облучения // Радиобиология. 1975, 15, в.4, 614-616.

27. Цыхун Г.Ф., Викентьева Н.К., Бокуть Т.Б., Мурзенко П.П. Гормональный статус и углеводно-энергетический обмен у крыс после длительного действия малых доз ионизирующего излучения и тепла // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996, 36, в.3, 387-393.
28. Дедов В.И. Нейроэндокринная система в условиях внутреннего облучения и ее значение в развитии отдаленных последствий: Автореф. дис. докт. биол. наук. К., 1987.
29. Действие атомной бомбы в Японии. Отчет медицинской комиссии по изучению пострадавших от атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки / Под ред. Э. Отерсона и Ш. Уоррена. Пер. с англ. М.: Медгиз, 1960. 418 с.
30. Гуськова А.К., Байсаголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М., 1971.
31. Митряева Н.А. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (по данным семилетнего наблюдения) // Мед. радиол. радиац. безопасность. 1996, N 3, 19 -23.
32. Коваленко А.Н., Сушко В.А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом нейроциркуляторной дистонии // Тер. архив. 1993, N 2, 58-62.
33. Коваленко А.Н. Деформация гормонального профиля при радиационном воздействии и дистрессе // Чернобыль 94: Итоги 8 лет работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Тез. докл. IV Междунар. науч.-техн. конф., (Зеленый мыс, 1994). Зеленый мыс, 1994, 306-307.
34. Иваницкая Н.Ф. Нейроэндокринные нарушения у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения после аварии на Чернобыльской АЭС, в отдаленные сроки // Лікар. справа. 1992, N 1, 35-37.
35. Коваленко А.Н. Гипофиз-адреналовая и гипофиз-гонадная система у лиц, перенесших острую лучевую болезнь в связи с аварией на ЧАЭС (по данным 6-летнего наблюдения) // Тез. докл. радиобиол. съезда (Киев, 20-25 сент. 1993), т. 2. Пушино, 1993, с. 458.
36. Тронько Н.Д., Марков В.В., Эпштейн Е.В. и др. Глюкокортикоидная активность надпочечников у детей в условиях воздействия малых доз ионизирующего излучения после аварии на ЧАЭС // Итоги оценки мед. последствий аварии на Чернобыл. АЭС: Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. Киев, 1991, 222-224.
37. Картавова Н.С., Гутник Н.С., Кочетенко Т.Е. и др. Гормональный статус у девочек-подростков, эвакуированных из Припяти // Тез. докл. радиобиол. съезда (Киев, 20-25 сент. 1993), т.1. Пушино, 1993, с. 437.
38. Дымов В.О., Жиленко М.И., Плотников А.А. и др. Нейроэндокринные расстройства после родов у женщин, проживающих на контролируемых территориях, относящихся к первой зоне радиационного загрязнения // Рос. вестн. перинатол. педиатрии. 1993, 38, N 3, 31-32.
39. Плехова О.І., Голобородько А.В., Хижняк О.О., Череватова С.Х. Особливості гормональної регуляції статевого дозрівання хлопчиків-підлітків, відселених із зон підвищеної радіації // УРЖ. 1994, 2, вип.4, 226-228.
40. Антипкін Ю.Г., Колос В.І., Омельченко Л.І. та ін. Особливості змін гормонального балансу при вегето-судинних дистоніях у дітей, котрі мешкають на контамінованих радіонуклідами територіях // ПАГ. 1995, N 5, 6-10.
41. 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.
42. Зайцев В.А., Балаклеевская В.Г., Петренко С.В. О функциональном состоянии гипофизарно-кортикоадреналовой системы адаптации детей Беларуси, живущих в условиях действия малых доз радиации после аварии на ЧАЭС // Радиобиология. 1992, 32, вып.4, 483-487.
43. Свиноаренко А.В., Бакай Т.С. Стан периферичного кровообігу на тлі дисбалансу симпатoadреналової системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // УРЖ. 1996, N 1, 50-51.
44. Балаклеевская В.Г., Корытько С.С., Петренко С.В. Экскреция катехоламинов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Здравоохранение. 1997, N 5, 34-35.
45. Митряева Н.А., Бакай Т.С., Губский В.И., Ишханова М.А. Особенности некоторых адаптивных систем нейроэндокринной регуляции у участников ликвидации послед-

ствий аварии на ЧАЭС //Тез. докл. радиобиол. съезда (Киев, 20-25 сент. 1993), т. 2. Пушино, 1993, с. 669.

46. Коган И.А. Влияние инсулина на симпато-адреналовую систему лиц, работающих с источниками излучения //Мед. радиол. 1970, 15, N11, 39-46.
47. Сухов В.Ю., Шубик В.М., Фадив Н.П. Радиоиммунологический анализ гормонов гипофиз-адреналовой системы и психоэмоциональное состояние населения в зоне аварийного выброса Чернобыльской АЭС //Мед. радиол. радиац. безопасность. 1996, 41, N 6, 45-49.
48. Чебан А.К., Нягу А.И., Плачинда Ю.И. и др. Нейроэндокринные и психоэндокринные дисрегуляторные механизмы психосоматической патологии у лиц, длительно работающих в зоне отчуждения ЧАЭС //Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. междунар. конф. (Киев, 24-28 мая 1995). К., 1995, с. 278.
49. Романенко А.Е. Медицинские последствия Чернобыльской аварии на Украине девять лет спустя //Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Тез. междунар. конф. (Киев, 24-28 мая 1995). Украина, К.: Науч. центр радиац. мед., с.32.
50. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.

#### **Состояние надпочечных желез при ионизирующем облучении**

Т.П. Безверхая, В.В. Марков, Н.П. Корнюшенко

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

В обзоре литературы обобщены данные о влиянии ионизирующего излучения на надпочечные железы экспериментальных животных и людей. Отмечены особенности состояния надпочечников у потерпевших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

#### **The state of the adrenal glands following ionizing radiation exposure**

T.P. Bezverkha, V.V. Markov, N.P. Korniyushenko

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

The literature review summarizes data on the influence of ionizing radiation exposure of the adrenal glands in experimental animals and people. Some peculiarities of the state of the adrenal glands in radiation exposed patients following the Chernobyl accident are given.

## ГІПОПАРАТИРЕОЗ ЯК ПРИЧИНА ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ КАЛЬЦІЮ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

О. В. Большова, Г. А. Дерев'яко, Д. І. Дерев'яко

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

Узагальнено дані літератури про етіологію, клініку, патогенез та підходи до лікування гіпопаратиреозу у дітей. Наведено принципи класифікації цієї гетерогенної групи захворювань. Використано дані епідеміологічних, клінічних та експериментальних методів дослідження. Обговорюються характеристики препаратів та різні схеми лікування, що використовуються при лікуванні гіпопаратиреозу.

**Ключові слова:** гіпопаратиреоз, прищитовидні залози, псевдогіпопаратиреоз, вітамін D.

### 1. Регуляція обміну кальцію

Кальцій та його сполуки відіграють важливу роль у життєдіяльності людини. Пізнання метаболізму кальцію, регуляції його обміну конче потрібні для розуміння етіології, проявів та лікування гіпопаратиреозу [1]. Концентрація іонів кальцію в сироватці крові є однією з найбільш жорстких констант гомеостазу - відхилення її всього на 1% включає механізми, що відновлюють рівновагу [2].

В організмі дорослої людини міститься приблизно 25 мг кальцію на 1 кг маси тіла, більш ніж 99% якого входить до складу кісток. Решта розподіляється на три фракції: перша (приблизно 40%) пов'язана з білками сироватки, особливо з альбуміном, друга (13%) - з сироватковими аніонами і третя (47%) міститься у вільній іонізованій формі [3]. Зниження сполученого з білком кальцію не супроводжується ознаками гіпокальціємії. В той же час, симптоматична гіпокальціємія спостерігається внаслідок зниження вільного іонізованого кальцію [4]. Кальцій бере участь в процесі скорочення і розслаблення гладеньких та скелетних м'язів, агрегації тромбоцитів, нейротрансмісії, процесі глікогенолізу у печінці, в розмноженні, хемотаксисі та дегрануляції нейтрофілів [5]. Секреція більшості ендо- та екзокринних залоз також кальційзалежна.

Існує кілька систем, що підтримують гомеостаз кальцію. Прищитовидні залози - головний регулятор зовнішньоклітинного кальцію, починають секретувати паратгормон (ПТГ) на 12-му тижні гестації [6]. ПТГ - це білок у вигляді одинарного ланцюжка з 24 амінокислот, який формується з препо-ПТГ в прищитовидних залозах [7, 8]. Паратгормон виконує декілька фізіологічних функцій. В нирках він зумовлює збільшення кліренсу фосфату, знижує кліренс кальцію та підвищує продукцію 1,25-дигідроксिवітаміну D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) із 25-гідроксिवітаміну D<sub>3</sub>. Паратгормон також підвищує трубочкову абсорбцію магнезії та кліренс гідрокарбонатів, натрію і вільної води [7]. У кістках паратгормон спричиняє два ефекти: поперше, призводить до швидкого вивільнення кальцію (залежно від наявності 1,25-дигідроксिवітаміну D<sub>3</sub>); по-друге, зумовлює більш поступове збільшення ремоделювання кістки ( незалежно від наявності метаболітів вітаміну D). У кишечнику паратгормон посилює абсорбцію кальцію, опосередковано через 1,25-дигідроксивітамін D<sub>3</sub>. Припускається і наявність прямого впливу паратгормону на епітелій кишечника [7].

На клітинному рівні ПТГ зв'язується зі своїм рецептором, ПТГ - ПТГ-рецепторний комплекс взаємодіє з гуаніннуклеотидзв'язуючою (Gs) регуляторною субодиницею, яка потім активує аденілатциклазу і виробляється цАМФ, що опосередковує різні ефекти паратгормону [9]. Припускають можливість існування і не

цАМФ-медіаторних шляхів [1,7]. J.M.Gertner вказує, що основна роль ПТГ - модулювати перетворення кальцидіолу на кальцитріол [6]. Загальний ефект паратгормону полягає у збільшенні концентрації кальцію і в зниженні концентрації фосфату в позаклітинній рідині [7].

Регуляція секреції паратгормону здійснюється низкою факторів. Найбільш фізіологічним стимулятором секреції ПТГ вважають гіпокальціємію [1]. Пік секреції ПТГ спостерігається при внутрішньоклітинній концентрації кальцію близько 200 нмоль, незважаючи на концентрацію кальцію зовні клітини. Внутрішньоклітинна концентрація кальцію є головним, але не єдиним регулятором секреції ПТГ [10]. Інші фактори можуть бути відповідальними за модуляцію внутрішньоклітинної концентрації кальцію і таким чином модулюють секрецію ПТГ [10]. Підвищення рівня кальцію поза клітиною, вмісту АТФ, фториду зумовлюють зниження секреції ПТГ. Ізопротеронолол, осмолярність, літій, калій, допамін спричиняють підвищення рівня ПТГ [1, 10].

Цікавими є взаємовідносини між ПТГ та 1,25-дигідроксिवітаміном D<sub>3</sub>. На прищитовидній залозі є специфічні рецептори до 1,25-дигідроксिवітаміну D<sub>3</sub> і кальційзв'язуючий білок, що дозволяє зробити припущення про те, що прищитовидна залоза є органом-мішенню для вітаміну D. Багато дослідників доводять, що як *in vivo*, так і *in vitro* 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> пригнічує секрецію ПТГ [10].

Глюкокортикоїди суттєво стимулюють вивільнення ПТГ пропорційно дозі. Прищитовидна залоза розглядається як можливе місце дії глюкокортикоїдів, бо зумовлена ними остеопенія супроводжується агресивною резорбцією кістки [10]. Відомий вплив естрогенів на мінеральний гомеостаз. Експерименти на ізольованій тканині прищитовидної залози бика вказують, що естрогени і прогестерон стимулюють секрецію ПТГ. Фізіологічна значущість цих відкриттів та механізм, за допомогою якого естрогени і прогестерон стимулюють вивільнення ПТГ, потребують подальшого висвітлення [1].

Один з важливих факторів, що впливають на обмін кальцію в організмі, - кальцитонін - виробляється парафолікулярними клітинами щитовидної залози і знижує рівень кальцію шляхом його відкладення в кістках [4]. Кальцитонін різко знижує рівень позаклітинного іонізованого кальцію шляхом пригнічення резорбції кістки. Однак людина будь-якого віку спроможна підтримувати гомеостаз кальцію за відсутності кальцитоніну (при атиреозі) і в умовах великого надлишку гормону (медулярна карцинома щитовидної залози) [6]. Хоча ПТГ та кальцитонін найактивніше задіяні в регуляції кальцію, важко переоцінити роль інших речовин.

J. L. Netteville та ін. [4] зобразили вплив цих речовин і станів у вигляді табл. 1.

Питання про тонкі механізми регуляції кальцієвого обміну залишається в полі зору багатьох дослідників.

## 2. Прояви гіпокальціємії

Багато захворювань, що ведуть до гіпокальціємії, мають свої особливості клінічного перебігу, але низка проявів спостерігається при гіпокальціємії будь-якого походження. Хоча ознаки і симптоми гіпокальціємії можуть бути різноманітними, домінують ураження нейром'язової функції. Прояви з боку периферичної нервової системи виникають через збільшення збудливості і виявляються у вигляді оніміння, парестезії, фасцикуляції та тетанії [3]. Симптоми Хвостека і Труссо виявляють латентну тетанію.

Симптом Хвостека можна викликати постукуванням над лицевим нервом приблизно на 2 см вперед від вуха нижче за вилицеву дугу. Виділяють такі ступені симптому Хвостека:

I - Посмикування куточка рота ( від 8% до 15% здорових дітей можуть мати цю ознаку [4]); II - I ступінь + посмикування крил носа; III - II ступінь + посмикування латерального кута ока; IV - посмикування всіх м'язів обличчя.

Таблиця 1. Основні шляхи регуляції обміну кальцію в організмі (по J. L. Netterville зі співавт., 1990)

Речовина або стан	Загальний кальцій сироватки	Іонізований кальцій	Зв'язаний з білком кальцій
Паратгормон	+	+	+
Гіперфосфатемія	-	-	-
Вітамін D	+	+	+
Гіпомагнезіємія	-	-	-
Гіпоальбумінемія	-	Без змін	-
Тиреоїдні гормони*	Без змін	Без змін	Без змін
Антиконвульсанти	-	-	-
Естрогени	-	-	-
Цитрат	-	-	-
Алкалоз	Без змін	-	+
Стероїди	-	-	-

Примітка: + відповідає збільшенню рівня кальцію; - відповідає зменшенню рівня кальцію;  
 \*-тиреоїдні гормони знижують вміст кальцію в організмі, але можуть підвищити загальний рівень кальцію сироватки.

Симптом Труссо свідчить про серйозніший дефіцит кальцію [4]. Він виявляється у вигляді карпального спазму через ішемію ліктьового та серединного нервів у відповідь на нагнітання манжетки манометра до 20 мм рт. ст. вище від систолічного тиску.

Р. М. Reber зі співавторами [3] виділяє такі прояви гіпокальціємії (табл.2).

Таблиця 2. Основні прояви гіпокальціємії ( Р. М. Reber та співавт., 1995)

Нервова система	Парестезія, фасцикуляція, м'язовий спазм, симптоми Хвостека і Труссо, тетанія, мозкові та мозочкові кальцифікати та кальцифікати базальних гангліїв, збудливість, порушення руху, судоми, синдром органічного пошкодження мозку, психоз
Зір	Катаракта, неврит очного нерва, папілдема
Легені	Бронхоспазм
Серцево-судинна система	Аритмії, гіпер- або гіпотензія, серцева недостатність
Система травлення	Дисфагія, біль у животі, печінкова колька
Сечостатева система	Передчасні пологи

Наслідком гіпокальціємії може бути діарея, що не піддається звичайному лікуванню і припиняється після нормалізації рівня кальцію в сироватці крові. За зниження рівня кальцію в сироватці крові на ЕКГ реєструється подовження інтервалу Q-T до 0,33-4 с, інколи - вкорочення P-R [11].

### 3. Види гіпопаратиреозу

Серед захворювань і станів, що спричинюють гіпокальціємію, гіпопаратиреоз займає визначне місце. Термін "гіпопаратиреоз" вживається стосовно різноманітних станів, що характеризуються зниженням деяких або всіх ефектів паратгормону, кінцевим результатом якого, якщо не лікувати, є гіпокальціємія [7]. Було запропоновано багато класифікацій гіпопаратиреозу. Більшість авторів згоджується з поділом гіпопаратиреозу на природжений і набутий [3, 6, 8, 12].

Набутий гіпаратиреоз A. W. Root, F. B. Diamond [8] ділять на такі види: аутоімунний; ізольований; післяопераційний (транзиторний і перманентний [3]); пострадіаційний; гіпаратиреоз, який розвинувся внаслідок інфільтративних захворювань (саркоїдоз, хвороба Вільсона, гемохроматоз, метастатична карцинома [3,6]).

Детально вивчено генетичні основи виникнення природженого гіпаратиреозу як ізольованого, так і тоді, коли гіпаратиреоз є складовою частиною природженого синдрому. J.H.D. Basset і R.V. Thakker [12] вказують на такі типи успадкування найбільш відомих захворювань, що проявляються гіпаратиреозом (табл. 3).

Гіпаратиреоз може бути частиною аутоімунної полігландулярної хвороби I типу [8, 12]. При цій хворобі можуть спостерігатися дисфункція статевих залоз, щитовидної залози, бета-клітин, парієтальних клітин шлунка, алопеція, вітіліго, ламкість і порушення форми нігтів, ураження емалі зубів. Пік захворюваності спостерігається у віці 12 років. Гіпаратиреоз, з якого звичайно починається ендокринопатія, у 88% пацієнтів розвивається до 10 річного віку. Недостатність наднирникових залоз у 75% пацієнтів розвивається у межах 9 років з початку захворювання [8].

Природжений гіпаратиреоз може бути наслідком аплазії прищитовидних залоз при синдромі Ді-Джоржа [3]. Генералізовані тонічні судоми виникають з перших днів життя, не знімаються звичайною протисудомною терапією і часто зумовлюють край тяжкий стан новонародженого [9]. При цій комплексній природженій патології спостерігається також агенезія загрудинної залози [3], порушення клітинного імунітету та аномалії великих судин [ 8,12].

Гіпаратиреоз може спостерігатися при двох захворюваннях, пов'язаних з мітохондріальною дисфункцією - синдромі Kearns-Sayre (KSS) і синдромі MELAS,

Таблиця 3. Типи успадкування найпоширеніших захворювань, що проявляються гіпаратиреозом (J.H.D. Basset і R. V. Thakker, 1995 )

ЗАХВОРЮВАННЯ	ТИП УСПАДКУВАННЯ
Ізольований гіпаратиреоз	Аутосомно-рецесивний; аутосомно-домінантний; зчеплений з X- хромосомою
Гіпаратиреоз, пов'язаний з полігландулярним аутоімунним синдромом (APCED)	Аутосомно-рецесивний
Гіпаратиреоз, пов'язаний з Kearns-Sayre і MELAS синдромами	Материнський
Гіпаратиреоз, пов'язаний з комплексними природженими синдромами:	
DiGeorge;	Аутосомно-домінантний
Kenney-Caffey;	Аутосомно-домінантний
Barakat;	Аутосомно-рецесивний
лімфедема;	Аутосомно-рецесивний
нейропатія, нейросенсорна глухота;	Аутосомно-домінантний
дисморфія, затримка росту	Аутосомно-рецесивний
Псевдогіпаратиреоз	Аутосомно-домінантний

який складається з енцефалопатії, лактацидозу та інсультподібних приступів. Обидва синдроми можуть включати в себе ІЗЦД і гіпопаратиреоз [12, 13]. KSS в основному відомий як неврологічне порушення з різноманітними нейроміопатичними ознаками, такими, як прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, пігментна ретинопатія, нейросенсорна глухота, слабкість м'язів. Крім неврологічних проявів спостерігається широкий спектр ендокринологічних порушень. Найчастіше при KSS спостерігається затримка росту, гіпогонадізм, цукровий діабет. Гіпопаратиреоз спостерігається приблизно у 10 % пацієнтів [13].

Детальніше зупинимось на більш поширених формах гіпопаратиреозу, як то: ідіопатичний, псевдогіпопаратиреоз, ятрогенний гіпопаратиреоз.

#### 4. Ідіопатичний гіпопаратиреоз, псевдогіпопаратиреоз.

Гіпопаратиреоз може розвинути як одинична ендокринопатія, і тоді він називається ізольованим, або ідіопатичним гіпопаратиреозом. Описано родинні випадки ізольованого гіпопаратиреозу. Встановлено, що можливе аутосомно-домінантне, аутосомно-рецесивне і Х-зчеплене наслідування цього захворювання [12]. При ідіопатичному гіпопаратиреозі спостерігається зменшення продукції паратгормону, що веде до зниження реабсорбції кальцію в нирках безпосередньо і до опосередкованого зменшення його всмоктування в кишечнику, яке здійснюється за рахунок зменшення утворення  $1, 25 (OH)_2D_3$  [14, 15].

Псевдогіпопаратиреоз (ПГПТ) - це синдром або група синдромів, за яких спостерігається нечутливість тканин до дії ПТГ [7]. Резистентність до паратгормону може бути тимчасовою (наприклад, у недоношених малюків, за недостатності в організмі магнію) або постійною, як при псевдогіпопаратиреозі [4]. Псевдогіпопаратиреоз - клінічно гетерогенна група захворювань. Резистентність до ПТГ може бути зумовленою неправильною відповіддю цАМФ - синдром ПГПТ I типу [4]. Якщо нормальною реакцією організму є підвищення екскреції цАМФ з сечею у відповідь на ПТГ, то у хворих даної групи виведення цАМФ не змінюється [9]. ПГПТ I типу ділиться на підтипи Ia, Ib, Ic [3,16]. При типі Ia спостерігається зниження кількості білка Gs-зв'язуючої ланки між рецептором до паратгормону і аденілатциклозою [16]. Псевдогіпопаратиреоз - комплексне захворювання і його прояви можуть бути відмінними навіть у одній родині [17]. При ПГПТ типу Ia спостерігаються гіпофункція щитовидної залози, статевих залоз, цукровий діабет, а також знижена відповідь печінки на глюкагон [9]. Ці пацієнти звичайно мають прояви дисморфізму, описані Олбрайтом [3, 15].

При ПГПТ Ib типу спостерігається ізольована резистентність до ПТГ, у цих пацієнтів немає дисморфічних проявів, описаних Олбрайтом, і активність білка Gs не порушена. У деяких пацієнтів з остеодистрофією Олбрайта і резистентністю до багатьох гормонів немає дефекту в білку Gs і у цих пацієнтів класифікують тип Ic. Походження дефекту у таких пацієнтів може бути пов'язане з патологією каталітичної одиниці аденілатциклази [3, 16]. Описано широкий спектр скелетної та ниркової резистентності до ПТГ. У деяких пацієнтів резистентність до ПТГ спостерігається в нирках, а чутливість кістки до нього не порушена. У таких пацієнтів, класифікованих, як ПГПТ з фіброзним осейтом, або псевдогіпопаратиреоз, спостерігається комбінація гіпокальціємії і гіперкаліємії зі скелетними ознаками гіперпаратиреозу [9, 15]. Родичі пацієнтів з ПГПТ Ia типу можуть мати остеодистрофію Олбрайта, знижену активність білка Gs і відсутність гормональної резистентності - синдром, що називається псевдопсевдогіпопаратиреозом [17].

При ПГПТ II типу продукція цАМФ з сечею у відповідь на ПТГ є нормальною, але фосфатурична відповідь глибоко знижена [15]. Внутрішньоклітинна нечутливість до цАМФ не дозволяє реалізувати ефект гормону [9].

Гіпопаратиреоз може зустрічатися у різних вікових групах. Основними клінічними проявами його є наявність судом і ектодермальних змін [18]. Існує ціла низка клінічних ознак, що можуть бути спільними як для гіпопаратиреозу, так і

для ПГПТ. При гіпопаратиреоїдній недостатності можуть пошкоджуватися всі рівні нервової системи. Описано випадки невротичних проявів, психозів, зниження інтелекту. Можуть спостерігатися підкіркові порушення, мозочкові симптоми, внутрішньочерепна гіпертензія, епілептичні приступи різного типу. Досить характерними для гіпопаратиреозу є тетанічні судоми, які частіше спостерігаються в дистальних м'язах. Болісні спазми м'язів передньої черевної стінки можуть симулювати гострі захворювання черевної порожнини. Рідкісним проявом може бути міопатичний синдром [19].

Кальцифікація базальних гангліїв може спостерігатися як при гіпопаратиреозі, так і при ПГПТ. Інтракраніальні кальцифікати можуть бути не тільки в базальних гангліях, але і поза екстрапірамідною системою [20]. Для обох захворювань характерні ознаки латентної тетанії. Значних змін при цій патології зазнають шкіра і її придатки. Шкіра суха, груба, нерідко спостерігаються екзематозний дерматит і ексфолюативна еритродермія [15]. Волосся часто рідке, з ділянками алопеції, нігті ламкі. Гіпоплазія емалі зубів спостерігається як при гіпопаратиреозі, так і при ПГПТ. Білатеральна ламінарна катаракта може виникати при обох захворюваннях [15, 21]. Нейросенсорна глухота - це менш відомий прояв гіпопаратиреозу. Вважається, що вона може бути пов'язана з тривалим низьким рівнем кальцію в рідині внутрішнього вуха [23].

Одним із небагатьох клінічних відмінностей псевдогіпопаратиреозу від ідіопатичного гіпопаратиреозу є своєрідний скелетний симптомокомплекс: кругле обличчя, коротка шия, широкий присадкуватий тулуб, відставання у рості, вкорочення метакарпальних кісток, а в багатьох випадках і фаланг пальців [15, 19]. Підшкірні кальцифікати м'яких тканин є яскравою ознакою ПГПТ, але не зустрічаються при гіпопаратиреозі. Затримка розумового розвитку частіше спостерігається при гіпопаратиреозі, ніж при псевдогіпопаратиреозі. У частини хворих з ПГПТ спостерігаються прискорення статевого дозрівання з раннім закриттям зон росту, низькорослість [24]. У дітей з ПГПТ Іа типу може бути кальцифікат у міжшлуночковій перегородці серця [25].

Основою діагнозу ідіопатичного гіпопаратиреозу є клінічні симптоми разом із гіпокальціємією, гіперфосфатемією, низькими рівнями нефрогенного цАМФ, невизначуваними рівнями сироваткового ПТГ і збереженою реакцією фосфатів і цАМФ сечі на внутрішньовенну інфузію 30 мг людського ПТГ. Для ПГПТ характерне підвищення сироваткового ПТГ, низька реакція фосфатів і цАМФ сечі на інфузію ПТГ [26].

### 5. Ятрогенний гіпопаратиреоз

Останнім часом найчастіше зустрічається саме ятрогенний гіпопаратиреоз. Гіпопаратиреоз - одне із найчастіших ускладнень при тиреоїдектомії. У різних працях наводять неоднакову частоту виникнення цього ускладнення. В літературі можна зустріти такі високі значення частоти перманентного гіпопаратиреозу, як 25% [27], 22,5% [28]. Деякі автори наводять низькі значення частоти гіпопаратиреозу - 4% [29], 0,95% [30]. М. Ф. Негтега та співавтори (1995) повідомляють про істотне зниження частоти гіпопаратиреозу останнім часом і навіть про відсутність виникнення цього ускладнення в останню декаду ХХ сторіччя [31]. Тип і обсяг хірургічного втручання, так само як і технічні можливості хірургів, пояснюють різницю в опублікованій частоті [4]. Всі пацієнти, прооперовані з приводу раку щитовидної залози повинні бути під спостереженням лікаря через можливість розвитку гіпокальціємії і гіпопаратиреозу [28].

К. Ван Ейзелберг у 1890 р. виявив тетанію у людей, прооперованих з приводу зоба. М. Блей у 1891 р. і К. Ван Ейзелберг у 1892 р. відтворили тетанію у тварин шляхом видалення прищитовидних залоз [32].

Широке визнання отримала теорія, що пояснює виникнення гіпопаратиреозу після тиреоїдектомії пошкодженням прищитовидних залоз під час операції [4].

Спектр захворювань, за яких вимагається хірургічне втручання на щитовидній і прищитовидних залозах, доволі широкий: рак щитовидної залози, токсичний зоб, гіперпаратиреоз та ін. Гіпопаратиреоз може виникнути після операції тотальної тиреоїдектомії з приводу карциноми гортані і глотки [33]. Крім випадкового видалення прищитовидних залоз під час операції, переривання їх кровозабезпечення і, як наслідок, ішемічного некрозу, існує ще низка механізмів, які можуть сприяти виникненню гіпопаратиреозу у післяопераційний період.

Так, при аденомі прищитовидної залози, решта прищитовидних залоз пригнічені, тому після видалення аденоми рівень сироваткового ПТГ швидко знижується, але швидко відновлюється [3]. При хворобі Грейвса, гіпокальціємія, найвірогідніше, пов'язана зі станом, що має назву "голодні кістки" [4]. Синдром "голодних кісток" є однією з тимчасових форм гіпопаратиреозу, яка часто виникає внаслідок видалення аденоми прищитовидної залози або після тиреоїдектомії з приводу гіпертиреозу [14].

Існують свідчення того, що підвищений рівень внутрішньоклітинного кальцію тісніше, ніж рівень кальцію сироватки, пов'язаний з післяопераційною тетанією. Підвищений рівень внутрішньоклітинного рН, так само, як і рівень рН плазми, - інший причинний фактор тетанії [34]. Післяопераційний гіпопаратиреоз поділяють на транзиторний і постійний [3, 32].

Багато авторів [9,14] вказують на можливість променевого ураження прищитовидних залоз. Спостерігалось значне зниження резерву функції прищитовидних залоз у пацієнтів, що отримували високі дози  $^{131}\text{I}$  [35, 36]. Як можливі причини розвитку гіпопаратиреозу розглядаються радіаційне пошкодження прищитовидних залоз, розташованих внутрішньотиреоїдно, гіпопаратиреоз, що існував раніше, але маскувався гіпертиреозом, або тимчасовий викид кальцитоніну під час лікування. Пряме радіаційне ураження менш вірогідне, оскільки самі залози не поглинають йод [36]. Оскільки виживання при раковій щитовидній залозі дуже велике, існує ризик віддаленої хронічної гіпокальціємії у пацієнтів, що отримували високі дози  $^{131}\text{I}$  [35].

Гостре зниження рівня вільного іонізованого кальцію може призвести до гіпертетанічного стану. Симптоми звичайно проявляються в перші 3 доби після операції. Спочатку пацієнт скаржиться на заніміння, посмикування в руках і ногах. Якщо рівень кальцію не відновлено, погіршення стану пацієнта може прогресувати до судом і ларингоспазму [4]. Нелікована хронічна гіпокальціємія може зумовити катаракту, судоми, психотичний стан [30]. V. V. Fogman зі співавторами (1980) вказує на можливість розвитку кальцифікатів базальних гангліїв і катаракти [37]. Поява кальцифікатів пов'язана з тривалістю хвороби і, можливо, зі ступенем контролю рівня сироваткового кальцію [37].

Результати, отримані під час дослідження мінеральної щільності кістки та маркерів кісткового метаболізму свідчать про те, що гіпопаратиреоз забезпечує захист проти втрати кісткової маси [38]. Зазначено, що кісткова маса вища у пацієнтів з гіпопаратиреозом порівняно зі здоровими [39]. Тривала терапія левотироксином у дозах, що пригнічують секрецію ТТГ, не спричинила зниження кісткової маси [49]. Знижена продукція ПТГ, лікування вітаміном D і призначення кальцію можуть вносити свій вклад у збільшення кісткової маси, яке спостерігається у пацієнтів з післяопераційним гіпопаратиреозом [39].

Більшість пацієнтів можуть пристосуватися навіть до помірно гіпертетанічних рівнів гіпокальціємії і мати безсимптомний хронічний перебіг. Таким чином, періодичні перевірки рівня кальцію і лікування, якщо цей рівень низький, вкрай потрібні [4].

## 6. Лікування гіпаратиреозу

### *А. Дієта дітей, хворих на гіпаратиреоз*

Діти, що хворіють на гіпаратиреоз, повинні отримувати харчування в межах столів №11 або № 15 з підвищеним вмістом білка, кальцію, вітаміну D та обмеженням продуктів, що багаті на фосфор [41].

### *Б. Коротка характеристика препаратів, що застосовуються в терапії гіпаратиреозу*

Для лікування постійного гіпаратиреозу використовують ПТГ, вітамін D, препарати кальцію [11]. Більшість авторів зауважує, що використання тваринного ПТГ швидко веде до утворення антитіл, що різко знижує доцільність використання цього препарату в лікуванні хворих на гіпаратиреоз. За думкою більшості авторів [9, 24], терапія гіпаратиреозу повинна складатися з вітаміну D або його метаболітів та препаратів кальцію.

Наявність сильних метаболітів вітаміну D, таких, як  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  або 1-альфа- $\text{OHD}_3$  з їх відносно коротким біологічним періодом напіврозпаду, переконала в тому, що ці речовини кращі, ніж ергокальциферол (вітамін  $\text{D}_2$ ). Наприклад,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  - метаболіт з швидким початком дії, має низку переваг у гострих ситуаціях. Однак нові препарати дорожчі, вимагають частого прийому і їх вплив важко контролювати [7].

Ергокальциферол (вітамін  $\text{D}_2$ ) і холекальциферол (вітамін  $\text{D}_3$ ) - практично взаємозамінні для терапії гіпаратиреозу. Найважливіший фармакологічний атрибут вітамінів  $\text{D}_3$  і  $\text{D}_2$  - це їх жиророзчинність, яка дає їм довгий період напіврозпаду і віддалений початок дії. Велика фракція вітаміну, що потрапив у організм, спочатку відкладається в жирових депо, тому повний біологічний ефект нової дози може не виявитися 6-12 тиж. Їх ефекти виявляються ще кілька тижнів після відміни препарату [22, 42].

Дигідротахистерол - це бічний продукт фотоактивації 7-дигідрохолестеролу до вітаміну D. Він вимагає тільки гідроксилювання в 25-й позиції, щоб набути повної біологічної активності. 25-гідроксилювання відбувається в печінці незалежно від рівня ПТГ і фосфата. Дигідротахистерол має приблизно таку саму жиророзчинність як вітамін D. Часто починає діяти швидше і м'якше, ніж вітамін D. Х. Шамбах і співавтори [43] наводять такі доступні лікарські форми дигідротахистеролу: тахістин в мікрокапсулах по 0, 5 мг; тахістин ліквідум (рідкий) по 1 мг в 1 мл; тахістин -форте -рідкий, по 10 мг в 1 мл; АТ-10 в мікрокапсулах по 0,5 мг.

Кальцифедіол, або 25-гідроксивітамін  $\text{D}_3$ , гірше розчиняється в жирах, ніж вітамін  $\text{D}_3$  [21].

Кальцитріол (рокалтрол), або  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  менш жиророзчинний, ніж вітамін  $\text{D}_3$  і дигідротахистерол, і відносно стабільний середній рівень в крові може бути досягнутий за кілька діб. Насправді, рівень рокалтролу в крові підвищується і знижується після кожної дози, позаяк його період напіврозпаду становить лише декілька годин. Важлива якість рокалтролу полягає в тому, що він може швидко підвищити рівень кальцію в сироватці крові, але ефекти рокалтролу теж швидко зникають [21].

1-альфа-гідроксивітамін  $\text{D}_3$  (альфа  $\text{D}_3$ ) - синтетичний аналог холекальциферолу, який швидко перетворюється в печінці на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Традиційним є призначення препаратів кальцію пацієнтам, що отримують фармакологічні дози вітаміну D, щоб нівелювати коливання рівня кальцію в сироватці крові у відповідь на зміни в абсорбції кальцію, в харчуванні [7]. Звичайно досить забезпечити прийом елементарного кальцію у дозі 1-3 г на добу per os. Склянка молока містить приблизно 300 мг кальцію. Шматок сиру - це звичайно 200 мг кальцію. Однак більшість молочних продуктів багаті на фосфор, що може знизити кальційпідвищувальний ефект цих продуктів [3].

З усіх наявних пероральних препаратів кальцію, карбонат кальцію має найвищий вміст елементарного кальцію - 40% [3, 21] і добре переноситься більшістю пацієнтів. Цитрат кальцію, який містить 21% елементарного кальцію - можлива альтернатива карбонату кальцію у пацієнтів з атрофічним гастритом. Можна використовувати глюконат і лактат кальцію, які через нижчий вміст елементарного кальцію (відповідно 9 і 13 %), треба призначати в більших дозах, ніж кальцію карбонат. Так, для отримання 1500 мг елементарного кальцію пацієнту слід одержати 3 таблетки кальцію карбонату або 32 таблетки кальцію глюконату. Для кращої абсорбції препарати кальцію слід приймати разом з їжею.

#### *В. Лікування гострої гіпокальціємії*

Основним засобом лікування гострої тетанії є внутрішньовенне введення препаратів кальцію. Звичайно вдається ліквідувати симптоми тетанії шляхом внутрішньовенної інфузії 10-20 мл 10% розчину глюконату кальцію [3, 8, 22]. Через те що ефект одноразової дози кальцію зникає через 120 хв, може знадобитися подальша тривала інфузія [3]. Якщо гіпокальціємічний стан не минає, слід призначати перорально препарати кальцію. За відсутності ефекту від терапії препаратами кальцію слід починати терапію препаратами вітаміну D [4, 22]. Оскільки кальциферол (вітамін D<sub>2</sub>) починає діяти пізно, разом з ним слід призначати метаболіт вітаміну D (дигідротахістерол). Прийом швидкодіючої форми слід припинити через 2 тиж [4]. Кальцитріол і кальцифедіол можуть вживатися замість дигідротахістеролу. Якщо спостерігається зниження рівня магнію в сироватці крові, можливі внутрішньом'язові ін'єкції 1 г сірчанокислої магnezії з подальшим призначенням 500 мг магнію глюконату двічі на добу. Слід призначати гель алюмінію гідроксиду, який зв'язує і таким чином запобігає всмоктуванню фосфору, що потрапляє з їжею, і як наслідок веде до збільшення засвоєння кальцію [4].

Постійно низький рівень сироваткового кальцію і високий рівень сироваткового фосфору у пацієнтів з тимчасовим гіпопаратиреозом в проміжок 6-8 тиж після операції без тенденції до нормалізації припускає наявність постійного (перманентного) гіпопаратиреозу [44]. Слід зазначити, що у деяких пацієнтів з тиреоїдектомією і гіпокальціємією, спричиненою тяжким гіпопаратиреозом, можливі відновлення паратиреоїдної функції та відміна препаратів вітаміну D і кальцію [45].

#### *Г. Лікування постійного гіпопаратиреозу*

Терапія вітаміном D спрямована передусім на відновлення сироваткової концентрації 1,25-дигідроксिवітаміну D і оптимальної абсорбції кальцію. Це може бути досягнуто призначенням 1,25 дигідроксिवітаміну D, який обходить блок на рівні ниркової гідроксиляції, або застосуванням великих доз 25-гідроксिवітаміну D<sub>3</sub> чи вітаміну D<sub>3</sub> [15].

Початкова доза 1,25-дигідроксिवітаміну D - це приблизно 0,03 - 0,08 мг/кг/добу, до максимум 1 - 2 мг/кг/добу. Ця доза приблизно дорівнює нормальній фізіологічній потребі в 1,25-дигідроксिवітаміні D. Доза 25-гідроксिवітаміну D<sub>3</sub> становить 3-6 мг/кг/добу, що у 30 разів перевищує фізіологічну потребу [15]. Доза вітаміну D<sub>3</sub>, що потрібна для лікування гіпопаратиреозу, коливається між 50000 та 100000 од. (1000-2000 од/кг) [15]. Ю. А. Князев із співавторами вказують, що терапію можна розпочинати з великих доз вітаміну D<sub>3</sub> - 250000 - 400000 од. Рекомендована ним підтримуюча доза - 50000 од. для немовлят і 75000-125000 для дітей старшого віку [11].

Існують різні точки зору на використання 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> та інших активних метаболітів для лікування перманентного гіпопаратиреозу. Вважають, що рокалтрол є терапією вибору в лікуванні ідіопатичного гіпопаратиреозу [21, 27]. Альфа-D<sub>3</sub> - безпечний і ефективний препарат для лікування ПТГ-дефіцитного гіпопаратиреозу. Альфа-D<sub>3</sub> має період напіврозпаду більший, ніж кальцитріол і тому може вживатися 1 раз на добу, а не багаторазово [46].

Однак існує точка зору, що тривале використання дорожчих короткодійних метаболітів вітаміну D для лікування гіпопаратиреозу звичайно непотрібне [21]. Кальцифедіол може вживатися в тих рідкісних ситуаціях, коли гіпокальціємія розвивається через хвороби печінки. Кальцитріол показаний у певних випадках, тобто для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю, у разі резистентності до вітаміну D, псевдогіпопаратиреозу [3, 21].

#### *Д. Лікування псевдогіпопаратиреозу*

Для лікування ПГПТ головним препаратом є кальцитріол (рокалтрол). Лікування ПГПТ можна розпочинати з рокалтролу, в дозі 1,0 мг/добу і ергокальциферолу в дозі приблизно 50000 од/добу і кальцію карбонату в дозі 1000 - 1500 мг одночасно. Через 8 тиж лікування дозу кальцитріолу знижують до нуля і пацієнт приймає лише ергокальциферол. Доза не повинна перевищувати 100000 од/добу [22].

Н. А. Зарубіна із співавторами для лікування псевдогіпопаратиреозу використовували таку схему: 1-альфа-D<sub>3</sub> (1-альфа-Лео) 2-15 мкг/добу; тахістин - по 2-4 краплі двічі на добу; кальцій - по 2, 5-3 г/добу; фінлепсин 1/2 таблетки на добу [24].

Головна мета біохімічних обстежень при гіпопаратиреозі - контроль гіпокальціємії. Супутнє завдання - уникнути будь-яких епізодів гіперкальціємії [22]. Лікування фармакологічними дозами вітаміну D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> або 1-альфа-гідроксिवітаміну D<sub>3</sub> може призвести до гіперкальціємії. У пацієнтів, що лікувалися 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> або альфа-D<sub>3</sub>, контрольне визначення рівня кальцію проводять спочатку з інтервалом тиждень. Але після встановлення адекватної дози препарату спостереження з інтервалами 3-6 міс звичайно буває досить.

Ранні симптоми гіперкальціємії: анорексія, спрага, констипація, біль у кістках. Пізні прояви: поліурія, полідипсія, панкреатит, гіпертермія, підвищений рівень азоту сечовини в крові, підвищені печінкові проби, гіпертензія, психози, конвульсії [4]. Незначна гіперкальціємія може бути відрегульована зниженням доз кальцію і вітаміну D. Якщо розвинулася гіперкальціємія, слід тимчасово відмінити препарати кальцію та вітаміну D. Для зниження рівня кальцію в сироватці крові використовують інтенсивну гідратацію, призначають петльові діуретики та кортикостероїди. Ризик виникнення літіазу нирок корелює з екскрецією кальцію з сечею [3].

Тривають пошуки ефективних засобів для лікування цієї тяжкої хронічної хвороби. Метод ксенотрансплантації органних культур клітин прищитовидних залоз є досить ефективним і забезпечує компенсацію змін протягом 6-8 міс, однак не повне одужання хворих [47]. Лікування гіпопаратиреозу підсадкою кісткових алотрансплантатів є ефективним методом, що дозволяє досягти стійкої ремісії протягом від кількох місяців до 10-18 років, нормалізації електролітного балансу і відновлення працездатності у 67-70% хворих [48]. Підсадка кісткових алотрансплантатів розглядається як найефективніший засіб лікування гіпопаратиреозу [49].

Існуючі розбіжності в підходах до лікування різних видів гіпопаратиреозу, наявність у літературі різних, а часто і суперечливих, схем і методів лікування цієї тяжкої хронічної хвороби свідчать про необхідність подальшого поглибленого вивчення цієї проблеми.

## **Література**

1. Ковалев Д.И. Регуляция обмена кальция //Пробл. эндокринологии.1991, 37, №6, 61-66.
2. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Пер.с англ. М.: Медицина.,1989. 567 с.
3. Reber N.M., Heath N.III. Hypocalcemic emergencies // Med. Clin. N. Amer. 1995, 79, №1, 93-106.
4. Nettekville J.L., Aly A., Ossoff R.H. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery // Otolaryngol. Clin. N. Amer. 1990, 23, №3, 529-552.

5. Exton J.P., Blackmore P.E. Calcium - mediated hormonal responses // *Endocrinology*. 2nd ed./ Ed. L.J. De Groot, Philadelphia, 1989, 58-74.
6. Gertner J.M. Genetic and metabolic bone diseases// A current review of pediatric endocrinology. The Hyatt Regency Washington., 1993., 223-231.
7. Mc Elduff A., Posen S. Hypoparathyroidism: a clinical review. *New Actions of Parathyroid Hormone/* Ed. S.G. Massry. New York: Plenum Press, 1989, 379-385.
8. Root F.W., Diamond F.B. Disorders of calcium and phosphorus metabolism in adolescents // *Endocrinol. Metabol. Clin. N. Amer.* 1993, 22, №3, 573-591.
9. Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. К.: Наукова думка, 1993. 400 с.
10. Pocotte S.L., Ehrenstein G., Fitzpatrick L.A. Regulation of parathyroid hormone secretion // *Endocr. Rev.* 1995, 11, №3, 291-300.
11. Князев Ю.А., Марченко М.Ю. Заболевания паращитовидных желез у детей // *Педиатрия*. 1984, №8, 25-28.
12. Basset J.H.D., Thakker R.V. Molecular genetics of disorders of calcium homeostasis // *Baill. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1995, 9, №3, 581- 600.
13. Wilichovski E., Gruters A., Kruse K. et al. Hypoparathyroidism and deafness associated with pleioplasmic large scale rearrangements of the mitochondrial DNA // *Pediatric Res.* 1997, 41, №2, 193-201.
14. Тейлор Р.Б. Трудный диагноз. М.: Медицина, 1992, т.1. 640 с.
15. Mimouni F., Tsang R.C. Parathyroid and vitamin D-related disorders // *Clinical pediatric endocrinology /*Ed. S. A. Kaplan. Philadelphia-London-Toronto: W.B.Saunders company. 1990, Chapter 11, 427- 455.
16. Silve C. Pseudohypoparathyroidism syndromes: the many faces of parathyroid hormone resistance// *Eur. J. Endocrinol.* 1995, 133, 145-146.
17. Faull C.M., Welbury R.R., Paul B., Keudall-Taylor P. Pseudohypoparathyroidism: its phenotypic variability and associated disorders in a large family // *Quarterly J. Medicine.* 1991, 78, №287, 251-264.
18. Агейкин В.А., Скрипкина В.М., Сапелкина Л.В., Мартынова М.И. Гипопаратиреоз у детей// *Педиатрия*. 1990, №7, 12-16.
19. Аверьянов Ю.Н. Псевдогипопаратиреоз у детей // *Ж. невропатол. психиатр. им. С.С. Корсакова*. 1982, 82, №1, 1650-1654.
20. Goel A. Bhatuagar M.K., Vashishta A. Verma N.P. Hypoparathyroidism with extensive intracranial calcification: a case report // *Postgrad. Med. J.* 1994, 70, №830, 913-915.
21. Downs Jr.R.W. Hypocalcemia and hypoparathyroidism. Current therapy in endocrinology and metabolism. 4th ed./Ed. C.Wayne Bardin, B.C.Decker inc.: Philadelphia 1991, 440-444.
22. Mallette L.E. Pseudohypoparathyroidism. Current therapy in endocrinology and metabolism. 4th ed./Ed. by C.Wayne Bardin, B.C.Decker inc.: Philadelphia 1991, 467-468.
23. Garby B.Z., Daliot D., Kauli R. et al. Hearing impairment in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism // *Isr. J. Med. Sci.* 1994, 30, № 8, 587-591.
24. Зарубина Н.А., Цициашвили Б.И., Чазова Т.Е. Псевдогипопаратиреоз у детей // *Пробл. эндокринолог.* 1988, 34, №1, 22-28.
25. Schuster V., Siudhage K. Intracardiac calcifications in a case of pseudohypoparathyroidism type Ia (PHP-Ia) // *Pediatric Cardiology*. 1992, 13, №4, 237-239.
26. Mizunashi K., Furukava J., Abe K. The relationship between serum intact parathyroid hormone and calcium in idiopathic hypoparathyroidism// *Calcif. Tissue.Int.* 1993, 53, 378-383.
27. Sorensen E.W., Kirkegaard J. Complications after surgical treatment of malignant thyroid diseases // *Ugeskr.Laeger*. 1995, 157, №43, 5975-5979.
28. Cannoni M., Pech A., Tiziano J. et al. The parathyroid risk in thyroidectomies // *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 1982, 99, №6, 237-244.
29. Romero L.J. Analysis of long-term thyroid cancer treatment // *Diss.Abstr.Int.* 1993, 54, №4, 1149.

30. Neumann J. Surgical therapy of carcinoma of the thyroid gland // *Cas.Lek.Cesk.*1995, 134, №2, 374-377.
31. Herrera M.F., Lopez C.M. Saldana J. et al. Trends in thyroid surgery at the instituto nacional de la nutricion salvador zubiran // *Rev. Invest.Clin.* 1995, 47, №1, 13-19.
32. Cady B. History of thyroid and parathyroid surgery // *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* 3rd ed. / Ed. B. Cady. Philadelphia-London-Toronto: W.B.Saunders company, 1991, 1-2.
33. Isaacson S.R., Snow J.B. Etiologic factors in hypocalcemia secondary to operations for cancer of the pharynx and larynx // *Laryngoscope.* 1978, 88, p.1290.
34. Fujimoto M., Mizuno S. Erythrocyte calcium and ph level during postoperative tetany following radical operations for thyroid cancer // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.*1987, 88, №7, 864-871.
35. Glazebrook G.A.Effect of decicurie doses of Radioactive iodine 131 on parathyroid function // *Am. J. Surg.*,1987,**154**, №4, 368-373.
36. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина,1991. 464 с.
37. Forman M.B., Sandler M.P., Danziger A. Basal ganglia calcification in postoperative hypoparathyroidism // *Clin. Endocrinol.* 1980,**12**, № 4, 385-390.
38. Fujiyama K., Kiriyama T., Ito M. et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1995, 80, №4, 2135-2138.
39. Abugassa S., Nordenstrom J., Eriksson S., Sjoden G. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1993, 76, №6,1617-1621.
40. Florcovski M., Brouwnile B.E.W., Elliot J.R. et al. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma // *N. Z. Med. J.* 1993, 106, 443-444.
41. Цициашвили Б. Ш. Гипопаратиреоз. Клиника, диагностика, лечение // *Мед. сестра.* 1987, №10, 29-31.
42. Pols H.A.P., Birkenhager J.C., van Leeuwen J.P.T.M. Vitamin D analogues:from molecule to clinical application// *Clin. Endocrinol.* 1996, 40, 2 85-291.
43. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карола В. Гормонотерапия. М: Медицина,1988, 416с.
44. Hans S.S., Lee P.T. Post-thyroidectomy hypoparathyroidism // *Amer. Surg.* 1976, 42, № 12, 930-933.
45. Claussen M.S., Pehling G.B., Kiskan W.A. Delayed recovery from post-thyroidectomy hypoparathyroidism: a case report // *Wisconsin Med. J.* 1993, 92, №7, 331-334.
46. Halabe A., Arie R., Mimran D. et al. Hypoparathyroidism - a long term follow-up experience with 1-alfa-vitamin D<sub>3</sub> therapy // *Clin. Endocrinol.* 1994, 40, 303-307.
47. Заверный Г.Л., Рыбаков С.И., Комиссаренко И.В. Лечение послеоперационного гипопаратиреоза методом ксенотрансплантации культуры клеток паразитовидных желез свиньи// *Трансплантация органов: Тез.докл. конф. Львов, 1990, с.45.*
48. Куценок В.А. Лечение гипопаратиреоза подсадками костных тканей. Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1996. 45с.
49. Куценок В.А. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения гипопаратиреоза// *Тез.докл. 4 съезда эндокринологов УССР. К., 1987, с. 380.*

#### **Гипопаратиреоз как причина нарушения обмена кальция в организме человека (обзор)**

Е.В. Большова, А.А. Деревянко, Д.И. Деревянко

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

Обобщены данные литературы об этиологии, клинике, патогенезе и подходе к лечению гипопаратиреоза у детей. Приведены принципы классификации этой гетерогенной группы заболеваний. Используются данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных методов исследования. Обсуждаются характеристики препаратов и различные схемы лечения, используемые для терапии гипопаратиреоза.

**Hypoparathyroidism as a cause of disturbances of calcium metabolism in human body (a review)**

E.V. Bolshova, A.A. Derevyanko, D.I. Derevyanko

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

The data of literature about etiology, clinic, pathogenesis and approach to treatment of hypoparathyroidism in children are summarized. The principles of classification of this heterogeneous group of diseases are given. The data of epidemiological, clinical and experimental studies are used. The characteristics of drugs and various schemes for the treatment of hypoparathyroidism are discussed.

## ОСОБЛИВОСТІ ДІЄТИЧНОГО ХАРЧУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (мініюгляд)

*О.П. Карпенко*

*Український науково-дослідний інститут харчування МОЗ України,  
252042 Київ*

Через несприятливий вплив на організм наслідків Чорнобильської катастрофи можливі ускладнення перебігу багатьох захворювань і в тому числі цукрового діабету. Це обумовлює необхідність внесення певних корективів у загальновідому тактику лікування хворих на цукровий діабет. Нами наведено рекомендовані норми основних нутрієнтів у добовому раціоні, а також подано обґрунтування біологічної цінності окремих продуктів у дієтотерапії хворих з цією патологією.

*Ключові слова: цукровий діабет, Чорнобильська катастрофа, норми основних нутрієнтів, дієтотерапія.*

Результати численних досліджень свідчать про те, що в профілактиці і комплексній терапії значної кількості соматичних захворювань одне із провідних місць посідає аліментарний фактор [1-3]. Дієтотерапія цукрового діабету як I, так і II типу не є винятком щодо цього. При тому вона повинна бути адекватною до фізіологічних потреб організму з урахуванням віку, статі, маси тіла, інсулінотерапії або цукрознижувальних препаратів, супровідних захворювань та енерговитрат. Поряд із тим значна увага також повинна надаватись особливостям екологічного стану, в якому мешкає хворий. Підтвердженням цього є результати наших досліджень, а також дані літератури, які засвідчують про значний вплив наслідків Чорнобильської катастрофи на ускладнення перебігу соматичних захворювань і особливо тих, які супроводжуються порушенням перекисного окислення ліпідів. Це в свою чергу потребує внесення певних корективів у загальноприйнятій схемі лікування хворих [4-6]. При цьому пріоритетним у терапії цих захворювань є стабілізація перекисного окислення ліпідів та інших метаболічних порушень у організмі.

Під час складання раціонів харчування хворих на цукровий діабет, які мешкають на територіях, що забруднені радіонуклідами та солями важких металів, слід враховувати ось що.

У переглянутих за останні роки нормах потреб в нутрієнтах вміст окремих із них зменшений, а також знижена загальна енергетична цінність добових раціонів [7]. Для осіб середнього віку, що займаються легкою фізичною і розумовою працею, добова енергетична потреба складає не більше 2600-2800 ккал, що забезпечується при вживанні з їжею загальної кількості білка до 90 г, жирів - 80-90 г, вуглеводів - 300-400 г. Це пов'язано з тим, що у разі енергетичної цінності раціону 3000 ккал і більше можливе збільшення маси тіла і підвищення вмісту атерогенних ліпідів.

При цьому в раціонах мусить зберігатись загальноприйняте співвідношення білків: 60% тваринних і 40% рослинних. Джерелами тваринних білків є різні види нежирних сортів м'яса, риби, яйця, сири, молочні продукти, продукти моря (кальмари, мідії, креветки та ін.). Особливо важливе значення надається сірковмісним амінокислотам. Останні мають

властивість екранувати активні сульфгідрильні групи молекул білка, оскільки іонізуюча радіація сприяє переходу активних сульфгідрильних груп білка в дисульфідні групи.

У раціонах слід обмежувати кількість жирних сортів м'яса, бо жири, що вміщують насичені жирні кислоти, пригнічують імуногенез і збільшують у крові вміст холестерину й тригліцеридів. Кількість рослинних жирів повинна складати 1/3 від загальної кількості жирів. Із тваринних жирів слід використовувати лише вершкове масло. Інші тугоплавкі жири (баранячий, яловичий), що вміщують значну кількість насичених жирних кислот, виключаються. Рослинні жири використовуються у вигляді олії - соняшникової, кукурудзяної, маслинової та ін. Тваринні жири є джерелом жиророзчинних вітамінів А і D, а рослинні - вітамінів Е і F, дефіцит яких спостерігається в організмі під час дії на нього іонізуючої радіації. Остання також сприяє виснаженню антиоксидантної системи, зниженню резистентності та регенеративних процесів у клітинах різних органів і слизових оболонках, пригніченню імуногенезу та можливості виникнення стронцієвого остеопорозу.

З певним обмеженням треба включати легкозасвоювані вуглеводи, зокрема цукор, замінюючи його на мед, який містить поряд із глюкозою фруктозу, біологічно активні речовини і спектр різноманітних мінеральних речовин. Повільно засвоювані вуглеводи (крохмаль та ін.) повинні вводитися із врахуванням необхідності забезпечення організму харчовими волокнами. Крім того, в раціонах повинна бути достатня кількість пектинвмісних продуктів, які, як відомо, завдяки своїм сорбційним властивостям сприяють виведенню радіонуклідів та інших шкідливих речовин із організму. Цінність пектину полягає ще і в тому, що він сприяє зменшенню клінічних проявів дисбактеріозу та закрепу, які часто діагностуються у осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи і хворих на цукровий діабет.

До продуктів, які вміщують значну кількість пектину, належать яблука, мармелад, зефір, буряки, морква, чорна смородина, чорноплідна горобина, горобина звичайна. Досить значна кількість пектину та органічного йоду міститься у морській капусті, яку доцільно вживати у вигляді салатів або порошка, додаючи його до різних страв, особливо за наявності у хворих закрепу.

Треба широко використовувати продукти із злакових культур. Протягом останніх років розроблено технологію отримання продуктів "ЕСО". Вона ґрунтується на інфрачервоному опроміненні злакових та інших культур, що забезпечує їх засвоєння організмом. Висока технологічність цих продуктів дає змогу збільшити асортимент страв і тим самим дозволяє збагатити раціон вітамінами (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР), мінеральними речовинами, вуглеводами, харчовими волокнами, поліненасиченими жирними кислотами. За відсутності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка і кишок доцільним є включення до раціонів страв з пшеничними висівками. Останні сприяють корекції окисно-відновних та білково-синтетичних процесів завдяки наявності в них значної кількості вітамінів групи В, а також виведенню з організму радіонуклідів та токсичних речовин.

Особливо необхідним є введення до раціонів продуктів, що багаті на кальцій. Останній бере участь у формуванні кісткової тканини, з'єднанні

крові, зменшенні проникності судин. Йому також притаманна протизапальна та протиалергічна дія. Крім того, солі кальцію відіграють значну роль у зв'язуванні радіонуклідів у травному каналі. Значну цінність в радіозахисному харчуванні відіграють продукти, багаті як на кальцій, так і на пектин. Основними джерелами кальцію є молоко та його продукти. Значну кількість кальцію вміщують також квасоля та горох.

Відомо, що засвоєння кальцію залежить від його співвідношення в продуктах та стравах з іншими нутрієнтами. Так, надлишок у їжі фосфору, зокрема у вигляді фітінів, які містяться в зернових та бобових продуктах, сприяє утворенню в кишках нерозчинних солей кальцію, що зменшує його засвоєння. Найсприятливішим співвідношенням Ca:P є 1:1,5. Таким вимогам відповідають сир, огірки, часник. Співвідношення Ca:Mg повинно бути 1:0,6. Останнє притаманне таким продуктам, як сардини, оселедці атлантичні, салат, часник. Засвоєння кальцію в кишках сприяють жовчні та ненасичені жирні кислоти (олія, риб'ячий жир), лактоза, лимонна і яблучна кислота, які містяться в овочах і фруктах. Що ж стосується таких продуктів, як щавель, ревінь і шпинат, то їх не слід включати до раціону, позаяк вони через наявність щавельово-оцтової кислоти перешкоджають засвоєнню кальцію.

Дослідження останніх років свідчать, що збільшення в раціоні продуктів з високим вмістом калію за адекватної кількості жиру та води сприяє збільшенню виведення з сечею радіоактивного цезію. Тому для хворих на цукровий діабет як I, так і II типу є необхідним регулярне вживання рідких страв та мінеральної (столової) води.

Багато калію міститься в овочах і фруктах. Особливо багаті на нього кизил, персики, курага, абрикоси, ізюм, яблука, виноград, вишня, смородина, картопля, капуста, морква, цибуля, помідори, квасоля, горох. Цей перелік може бути продовжено за рахунок таких продуктів, як тріска, хек, скумбрія, кальмари, яловичина, телятина, свинина.

З метою впливу на регулювання катаболічних процесів у організмі, а також для стимуляції білково-синтетичних та репаративних процесів, жовчовиділення, виведення холестерину із організму, нормалізації збудження нервової системи і діяльності серцевого м'яза треба вводити до раціонів продукти, що багаті на магній. Достатня кількість останнього міститься в гречаній, вівсяній та пшеничній крупах, хлібі з борошна грубого помелу, пшеничних висівках, горіхах, морській капусті, скумбрії, харчовій домашній "Еламін", сухофруктах, кропі, петрушці.

Неодмінною умовою ефективності біологічної дії раціонів є збагачення їх йодвмісними продуктами. Потрапивши до організму, йод активно включається до синтезу тироксину і таким чином нормалізує функцію щитовидної залози, яка часто пригнічена у осіб, що тривалий час зазнавали дії радіації. Нормалізація рівня тироксину в організмі сприяє зниженню впливу атерогенних факторів, які виникають у організмі на тлі гормонального дисбалансу, зумовленого іонізуючою радіацією. Значна кількість йоду міститься в морській рибі, морській капусті, харчовій домашній "Еламін". Певна кількість цього нутрієнту є також у молочних продуктах, картоплі, пшоні, гречаній крупі, чорноплідній горобині.

Для нормалізації імунних порушень, які часто бувають у хворих на цукровий діабет, треба збагачувати раціон повноцінними білками. Крім

того, вторинний імунодефіцит можна певною мірою корегувати за рахунок страв, що багаті на низку вітамінів: піридоксин (В<sub>6</sub>) - для нормалізації специфічних клітинних і гуморальних реакцій, аскорбінову кислоту (С) - для здійснення неспецифічного захисту. Найбільший імуностимулюючий ефект мають продукти, що багаті на вітаміни Е та А, в тому числі на його попередники - каротини і каротиноїди.

Значна кількість піридоксину міститься у печінці, нирках, яєчному жовтку, оселедцях, картоплі, гречаній і перловій крупах, пшоні, висівках.

Вітамін С потрібний не лише для відновлення імунних змін, але й для нормалізації вільнорадикального окислення, структури судинової стінки, стимуляції білково-синтетичних процесів та ін. Значна кількість його міститься в шипшині, перці солодкому, смородині чорній, петрушці, кропі, капусті білокачанній і цвітній, горобині, цитрусових, помідорах, цибулі, картоплі молодій та в інших овочах і фруктах.

Відомо, що вітамін Е сприяє посиленню фагоцитарної активності та дозріванню субпопуляцій Т-лімфоцитів. Крім того, вітамін Е разом із флавоноїдами і вітаміном С входить до складу антиоксидантної системи організму. Слід пам'ятати, що у тих, хто перебуває під впливом іонізуючої радіації, досить часто спостерігається виснаження цієї системи. Тому конче потрібно вводити до раціону продукти, багаті на вітамін Е - олію, гречані крупи, горох, квасолі, яйця, петрушку, кріп, абрикоси, горіхи, борошно грубого помелу, висівки.

Вітамін А і його попередники (каротин і каротиноїди) стимулюють імунну відповідь організму, активність Т-кілерів та цитотоксичних лімфоцитів, вони ушкоджують пухлинні клітини. Це диктує необхідність введення до раціонів продуктів, що багаті на цей вітамін, - печінку яловичу і свинячу, масло вершкове, яйця, сметану, вершки, сир. Каротин і каротиноїди в достатній кількості містяться в овочах червоного і жовтого кольору та фруктах. Страви із продуктів, що багаті на вітамін А, слід заправляти сметаною або олією, оскільки він та його попередники належать до жиророзчинних вітамінів.

Важливу роль у процесах регуляції імунологічної реактивності організму відіграють іони цинку. Останнім притаманний імуномодулюючий ефект, вони стимулюють процеси регенерації в тканинах. Це пов'язано з тим, що іони цинку входять до складу металоферментів, які беруть участь у передачі інформації з ДНК до РНК. Цей нутрієнт також є складовою частиною супероксиддисмутази - основного ферменту, що регулює рівень вільнорадикального окислення в тканинах. Усе це зумовлює необхідність включення до раціонів страв із печінки яловичої і свинячої, яловичини, риби, яєць, квасолі, гороху, висівок, різних круп.

З метою усунення геморагічного синдрому та зміцнення стінки судин слід широко впроваджувати страви і напої, що багаті на вітаміни Р, РР, В<sub>2</sub>. Значна кількість їх міститься в чорноплідній горобині, чорній смородині, чаї, особливо зеленому, цитрусових, перці солодкому, буряках, моркві, помідорах, яблуках, вишнях, капусті цвітній і білокачанній, кропі, квасолі, горосі, морській рибі та продуктах моря, субпродуктах, курятині, телятині, яловичині, свинині, гречаній і вівсяній крупах.

Для поліпшення кровотворення раціони повинні містити достатню кількість страв із таких продуктів, як печінка, риба, гречана та вівсяна

крупя, черешня, кавун, чорна смородина, помідори, гарбузи, яблука, груші, абрикоси, горох, квасоля, борошно грубого помелу, висівки. Ці продукти містять значну кількість заліза, міді, хрому, кобальту та нікелю, а без них повноцінне кровотворення неможливе. Слід пам'ятати, що із м'яса засвоюється 23%, риби - 17%, із рослинних продуктів - лише 12% заліза. Для поліпшення засвоєння цього нутрієнту потрібна достатня кількість аскорбінової кислоти. Тому до раціонів треба вводити продукти, що багаті як на залізо, так і на аскорбінову кислоту. Щодо цього добре поєднуються м'ясні, рибні страви з овочевими і фруктовими салатами і гарнірами.

Важливим також є включення до раціонів кисломолочних продуктів, а також незбираного молока (за його переносності). Особливо корисні при запальних процесах шлунка із зниженою секреторною функцією, хронічних захворюваннях жовчного міхура та дисбактеріозах ацидофільні напої.

Таким чином, науково обґрунтоване харчування хворих на цукровий діабет, і особливо тих, які перебувають у зоні негативного впливу Чорнобильської катастрофи, повинно бути адекватним до потреб організму в зв'язку з патологічними змінами метаболічних процесів, які є характерними при згаданому захворюванні та негативній дії іонізуючої радіації.

## Література

1. Конышев В.А. Питание и регулирующие системы организма. М.: Медицина, 1985. 224 с.
2. Массовая профилактика сердечно-сосудистых болезней и борьба с ними: Доклад экспертов ФАО/ВОЗ. Женева: ВОЗ, 1988. 63 с.
3. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom (41). London: HMSO, 1991, s. 210.
4. Карпенко П.О. Аліментарна профілактика захворювань у працівників Чорнобильської зони відчуження: Автореф. дис. докт. мед. наук. К., 1996. 34 с.
5. Пшеничников Б.В. Малые дозы радиоактивного облучения и лучевой склероз. К.: Изд. дом "Соборна Україна", 1996. 40 с.
6. Германюк Я.Л., Карпенко П.О., Пересічний М.І. Дієтичне харчування при ожирінні та цукровому діабеті. К.: Київ. держ. торг.-екон. ун-т, 1997. 352 с.
7. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. М.: Минздрав СССР, 1991. 24 с.

### **Особенности диетического питания больных сахарным диабетом (миниобзор)**

П.А. Карпенко

*Украинский научно-исследовательский институт питания Минздрава Украины, 252042 Киев*

В связи с неблагоприятным влиянием на организм последствий Чернобыльской катастрофы возможны осложнения течения многих заболеваний и в том числе сахарного диабета. Это обуславливает необходимость внесения определенных коррективов в общеизвестную тактику лечения больных сахарным диабетом. Представлены рекомендуемые нормы основных нутриентов в суточном рационе, а также дано обоснование биологической ценности отдельных продуктов в диетотерапии больных с этой патологией.

### **Peculiarities of clinical nutrition for patients with diabetes mellitus (minireview)**

P.A. Karpenko

*Ukrainian Research Institute of Nutrition of the Ministry of Health, 252042 Kyiv, Ukraine*

Due to unfavourable influence of the Chernobyl accident there is a possibility of complications of many diseases including diabetes mellitus. It causes the necessity of introducing certain corrections into well-known tactics of treatment of diabetic patients. Recommended norms of main nutrients in a daily diet are presented as well as substantiation of bioavailability of essential foods in dietotherapy of patients with such pathology.

Короткі повідомлення

## ІНФОРМАТИВНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ДАНИХ ЗА АКТИВНОГО ВИЯВЛЕННЯ ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

*В.І. Боцюрко, Я.А. Орішко, Ю.В. Боцюрко*

*Івано-Франківська медична академія, 284000 Івано-Франківськ*

Серед регіонів, які постраждали від аварії на Чорнобильській АЕС, є два райони Івано-Франківської області - Городенківський і Снятинський. Відомо, що одним із віддалених наслідків впливу радіоактивного йоду може бути розвиток гіпотиреозу. Зниження функції щитовидної залози у жителів цих районів можливе внаслідок дефіциту йоду та потрапляння в організм тиоціанатів, що містяться у значній кількості в рослинах з родини хрестоцвітих.

Враховуюче сказане вище, нами вивчалось питання про поширення гіпотиреозу у жителів цих районів. За офіційною статистикою, до 1997 року воно становило 0,12%, тобто майже на рівні обласного показника. Така невідповідність, на нашу думку, пояснюється недостатнім виявленням цього захворювання через відсутність чіткої діагностичної програми.

Активне виявлення хворих з порушенням функції щитовидної залози передбачає обстежування значних контингентів населення, що зв'язано з чималими затратами. Адже більшість авторів для оцінки функції щитовидної залози пропонує використовувати лабораторні тести [1, 2]. Проте затрати на лабораторні дослідження в масштабах країни можуть досягати 1 млрд гривень, оскільки вартість одного комплексного визначання гормонів Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> і ТТГ становить щонайменше 25 гривень.

Враховуючи високу вартість лабораторних досліджень, деякі автори ставлять на перше місце лікарське обстеження, вважаючи його доступнішим [3, 4]. Однак і цей метод не є оптимальним, бо для його реалізації потрібно близько 5 тис лікарів-ендокринологів, які повинні займатись активним виявленням гіпотиреозу.

Таким чином, жоден із наведених підходів не є економічним, що особливо актуально на сьогодні. Виходячи з цього, нами пропонується більш прийнятний діагностичний алгоритм. З урахуванням того, що клінічна інформація є найдоступнішою, як скринінг-тести використано ознаки, виявлення яких не пов'язано з участю лікаря. Для розв'язання цього питання було визначено 2 групи симптомів. Одна з них включала скарги, інша - об'єктивні ознаки. Вибір останніх ґрунтувався на тому, що їх реєстрація повинна бути доступною не тільки середньому медичному персоналу, але й самому хворому без участі лікаря. На основі аналізу даних літератури і власних досліджень було складено вихідний перелік симптомів, який містив 27 скарг і 23 об'єктивні ознаки. Проведене на цій основі обстеження значної популяції населення Городенківського і Снятинського районів засвідчило, що із 27 скарг, занесених до реєстру, тільки 12 мали

діагностичну цінність, а із 23 об'єктивних ознак такими виявились лише 10.

У подальшому вони були взяті нами як критерії оцінки доцільності їх застосування для активного виявлення гіпотиреозу. Для кожного симптому було розраховано величину балу з урахуванням не тільки середнього значення вагомості симптому і його стандартного відхилення, але й співвідношення правдоподібності і шансу [3, 5].

Для дослідження доцільності застосування цих комплексів як скринінг-тести опрацьовано також дані літератури про захворювання щитовидної залози і близькі до неї за клінікою хвороби [6-10]. Якщо взяти до уваги, що в загальній популяції число хворих з порушеннями тиреоїдної функції і хворих із захворюваннями, що близькі до них за клінікою, сягає 10%, то застосування тільки першого комплексу (скарги) дозволяє знизити кількість необхідних досліджень у 5 разів, а одночасне застосування обох комплексів зменшує її більше, ніж у 8 разів. Отже, використання клінічних ознак, які можуть бути відібрані в умовах долікарського обстеження як скринінг-тести, абсолютно доцільне за активного виявлення хворих з порушенням функції щитовидної залози.

Нижче наводиться таблиця, в якій дана характеристика кожного з відібраних симптомів у балах, включаючи і лабораторні тести.

Якщо під час викладу своїх скарг через анкету пацієнт набирає понад 40 балів, діагноз "гіпотиреоз" можна вважати вірогідним, від 30 до 40 балів - імовірним, від 20 до 30 балів - таким, що потребує уточнення за допомогою об'єктивного обстеження. В такому разі, для підтвердження діагнозу гіпотиреозу треба набрати понад 20 балів за сумою оцінки симптомів, що їх виявляють під час безпосереднього обстеження хворого. Якщо сума складає менше 20 балів, тоді враховують результати лабораторно-інструментальних методів дослідження. Для верифікації діагнозу треба не менше 10 балів, отриманих при оцінці цих показників.

Отже, застосування запропонованого нами діагностичного алгоритму може сприяти активному виявленню хворих на гіпотиреоз, закладає основи для епідеміологічних досліджень з комп'ютерною обробкою отриманих даних і може бути використана в роботі не тільки ендокринологів, але й терапевтів, кардіологів та ін.

#### Скарги

	Кількість балів
1. Сонливість	5
2. набряк обличчя (особливо повік)	4
3. Випадіння волосся	4
4. Зниження пам'яті	4
5. Збільшення маси тіла при зниженому апетиті	4
6. Сухість, свербіння шкіри	5
7. Мерзлякуватість	5
8. Ламкість і крихкість нігтів	4
9. Апатія	2
10. Закреп (запор)	3
11. Немотивована слабкість (особливо у другій половині доби)	2
12. Біль у серці	3
Разом	45

### Об'єктивне обстеження

1.	Збільшення щитовидної залози	3
2.	Наявність щільних набряків на руках і ногах	5
3.	Звуження очних щілин, маскоподібне обличчя	4
4.	Загальмованість під час розмови (брадипсихізм)	3
5.	Бліда, холодна шкіра, лущення її	4
6.	Симптоми Бера ("брудних ліктів")	5
7.	Повільність рухів і зниження рефлексів	3
8.	Брадикардія (< 60 уд. за 1 хв)	3
9.	Гіпотензія, низький пульсовий тиск (< 40 мм. рт. ст.)	3
10.	Глухість серцевих тонів	3
Разом		35

### Лабораторно-інструментальні тести

1.	T <sub>3</sub> знижений (нижчий за 1,1 нмоль/л)	5
	T <sub>4</sub> знижений (нижчий за 60 нмоль/л)	
2.	Рівень холестерину підвищений (> 6,0 ммоль/л)	3
3.	Основний обмін знижений (- 10% і більше)	4
4.	ЕКГ - низький вольтаж зубців P,R,T	4
5.	Полікардіограма - синдром гіподинамії	4
Разом		20

## Література

1. Zubovskiy G.A. Radioisotopnaya diagnostika v pediatrii. M.: Медицина, 1983. 168 с.
2. Ericsson U.B., Thorell J.I. A prospective critical evaluation of in vitro thyroid function tests // Acta Med. Scand. 1986, 220, N 1, 47-56.
3. Сняжкова О.Г. Автоматизированная система обработки данных радиоизотопной диагностики: Дис. канд. мед. наук. М., 1985. 198 с.
4. Spiegel W., Baum K., Reiners C. et al. Indication for surgery of scintigraphically negative goitre nodules in relation to clinical, scintigraphic, ultrasound and cytological findings // Dtsch. Med. Wschr. 1986, 111, N 5, 173-176.
5. Мышкин К.И., Жаденова Т.И. Диагностика гипотиреоза с помощью дифференциально-диагностической математической таблицы // Пробл. эндокринологии. 1983, 29, N 2, 18-21.
6. Ибрагим М. Состояние щитовидной железы после субтотальной резекции по поводу диффузного токсического зоба: Дис. канд. мед. наук. М., 1985. 174 с.
7. Michael M., Kaptan M. Clinical and laboratory assessment of thyroid abnormalities // Med. Clin. N. Amer. 1985, 69, N 5, 863-882.
8. Gutekunst R., Smolarek H., Hasenpusch U. et al. Goitre epidemiology - thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden // Acta Endocrinol. 1986, 112, N 4, 494-501.
9. The thyroid gland /Ed. M. Visscher. New-York, 1986. 537 p.
10. Саркисян К.Ю. Методическое и клиническое обоснование комплексной диагностики заболеваний щитовидной железы: Дис. канд. мед. наук. М., 1987. 131 с.

# ПОШИРЕННЯ ГЕПАТОПАТІЙ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З ВТОРИННОЮ СУЛЬФАНІЛАМІДНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

*Г.Ф. Генделека*

*Одеський державний медичний університет, 270100 Одеса*

Печінка відіграє центральну роль у обміні вуглеводів. Тому, втягуючись в патологічний процес при цукровому діабеті, не може бути інтактною в разі розвитку вторинної сульфаніламідної резистентності (ВСР). З іншого боку, ураження печінки відіграє важливу роль у маніфестації цукрового діабету II типу, відтак її патологія може бути тригерним чинником зниження ефективності пероральних цукрознижувальних засобів типу сульфаніламідів. Дослідження останніх років засвідчили, що ураження печінки при цукровому діабеті зустрічаються частіше, ніж у тих, у кого не порушена толерантність до глюкози [1]. У хворих на цукровий діабет спостерігаються різноманітні прояви патології печінки: гепатоз, гепатит, цироз [2]. Згідно з даними [3], серед 3554 хворих з клінічно маніфестним цукровим діабетом виявлено 12,1% осіб з гепатопатією. Якщо підсумувати дані численних повідомлень, то стане помітним, що тільки частота цирозу печінки в 2-3 рази більша у хворих на цукровий діабет, особливо II типу, у порівнянні з особами без явного порушення толерантності до глюкози [4].

Метою цього дослідження було вивчення поширення гепатопатій серед загальної маси хворих, серед осіб, які отримували різні види антидіабетичної терапії, серед хворих з ВСР, а також визначення частоти окремих нозологічних форм ураження печінки і своєчасності виявлення їх на догоспітальному етапі обстеження. Для обґрунтування діагнозу окремої нозологічної форми враховували клінічну картину захворювання, фізикальні дані, вміст аспарагінової та аланінової трансаміназ, гаммаглутамил-транспептидази, результати функціональних проб, ехотомоскопії, сканування печінки. Обробку даних проводили за загальноприйнятими методами. Разом було обстежено 588 хворих віком 30-79 років, які лікувалися в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні.

Як свідчать результати дослідження, частота гепатопатій серед загальної маси хворих на цукровий діабет склала 22,4%, причому серед чоловіків - 27%, а серед жінок - 18,5%. Тобто, у кожного четвертого чоловіка і кожної п'ятої жінки, хворих на цукровий діабет, виявили те чи те ураження печінки. Вивчення поширення гепатопатій залежно від виду антидіабетичної терапії дозволило зробити висновок, що у тих, хто лікувався інсуліном, ураження печінки спостерігалися майже в 3 рази (14,5%) рідше, ніж у тих, хто приймав різні пероральні цукрознижувальні препарати (43,4%). Значну зацікавленість становить вивчення частоти гепатопатій у хворих на цукровий діабет II типу, у котрих розвинулася ВСР. Ці дані наведено в табл. 1.

Гепатопатії у хворих на цукровий діабет з ВСР диференціювалися за такими нозологічними формами: хронічний активний гепатит - 1 випадок (1,3%), хронічний персистуючий гепатит - 10 (13,2%) цироз печінки - 15 (19,7%), жировий гепатоз - 39 (51,5%) і неспецифічні зміни печінки - 11

(14,3%). Розподіл уражень печінки за декадами життя був нерівномірним. Ці дані наведено в табл. 2.

Як свідчать дані табл.2 значний ріст гепатопатій починається після 40 років і досягає свого піку у віці 50 - 59 років. Майже половина всіх випадків гепатопатій припадала на цю декаду життя хворих на цукровий діабет II типу з ВСР. Середній вік чоловіків з гепатопатіями склав  $54,3 \pm 1,7$  року, жінок -  $58,4 \pm 1,3$  року, а загалом у групі -  $55,4 \pm 2,1$  року. Цироз печінки у осіб з вищезгаданим середнім віком супроводжувався ознаками портальної гіпертензії.

Таблиця 1. Частота гепатопатій у хворих на цукровий діабет II типу з ВСР

Показник	Загальна кількість хворих n	Хворі з гепатопатією	
		n	%
Цукровий діабет II типу без ВСР	174	72	43,4
Цукровий діабет II типу з ВСР	87	76	87,4
Цукровий діабет II типу з ВСР і збільшенням маси тіла	47	36	76,6
Цукровий діабет II типу з ВСР зі зменшенням маси тіла	40	40	100,0

Таблиця 2. Розподіл гепатопатій залежно від віку хворих на цукровий діабет II типу з ВСР

Вік, роки	Чоловіки		Жінки		Разом	
	n	%	n	%	n	%
30 - 39	4	10,8	2	5,1	6	7,9
40 - 49	11	29,7	8	20,5	19	25,0
50 - 59	17	46,0	16	41,0	33	43,4
60 - 69	3	8,1	7	18,0	10	13,3
70 - 79	2	5,4	6	15,4	8	10,9
Разом	37	100,0	39	100,0	76	100,0

Середній вік хворих на цироз печінки у осіб з неефективною пероральною терапією без портальної гіпертензії склав  $50,1 \pm 1,8$  року. На перших етапах розвитку цукрового діабету (у перші 3 - 5 років захворювання) переважав жировий гепатоз, а через 10 років від початку хвороби помітно зростала частота хронічного персистуючого гепатиту і особливо цирозу печінки. Це, мабуть, пов'язано з тим, що жировий гепатоз за наявності інших екзогенних і ендогенних гепатотоксичних чинників (алкоголізм, лікарські засоби, професійні шкідливості) у низці випадків еволюціонує спочатку в гепатит, а потім у цироз печінки. Дуже інформативним для діагностики жирового гепатозу із біохімічних досліджень було визначення вмісту у сироватці крові цитоплазматичного ферменту гаммаглутамілтранспептидази. Визначення активності цього ферменту мало диференційно-діагностичне значення. При жировому гепатозі "діабетичного генезу" активність гаммаглутамілтранспептидази зростала незначно, а при ожирінні алкогольної етіології - в 5 - 10 разів, особливо після епізодів запоїв, за яких значно збільшується печінка. Цей фермент виконує роль

"детектора неправди" у разі спроби приховати справжню причину гепатомегалії. Якщо при збільшенні печінки та інших однакових умовах виявляється кратне підвищення вмісту гаммаглутамілтранспептидази, то напевно йдеться про зловживання алкоголем. У зв'язку зі згаданим вище, своєчасна діагностика уражень печінки набуває надзвичайної актуальності. Проведений нами аналіз дозволив дійти висновку, що 2/3 гепатопатій у хворих на цукровий діабет II типу з ВСР не було розпізнано на догоспітальному етапі, а діагноз уперше встановлювали в стаціонарних умовах (ендокринологічному відділенні). Що стосується цирозу печінки, то цей показник був дещо нижчим - половини випадків не було виявлено лікарями амбулаторно-поліклінічного етапу.

Таким чином, наведені результати свідчать, що та чи та форма гепатопатій спостерігається у кожного четвертого хворого на цукровий діабет. Її частота залежала від виду антидіабетичної терапії і була більшою у хворих на цукровий діабет II типу, які приймали пероральні препарати. При розвитку резистентності порівняно з хворими без такої частота гепатопатій значно зростала і складала 88%. У хворих з неефективною пероральною терапією, яка супроводжувалася зменшенням маси тіла, виявлялася та чи та форма ураження печінки. Основну вагу серед гепатопатій у хворих з ВСР займав жировий гепатоз, за ним йшли цироз печінки та гепатит. Діагноз "діабетична гепатопатія" повинен розцінюватися як попередній з подальшим детальним обстеженням і верифікацією окремої нозологічної форми.

## Література

1. Сердюк В.А., Новопашенная В.В. Функциональное состояние печени у больных сахарным диабетом со вторичной сульфаниламидорезистентностью // Врач. дело. 1991, N 11, 76-79.
2. Renger F. Hepatologie. Wissenschaftliche Grundlagen und Epidemiologie. Klinik und Therapie in Praxis. Berlin: Verlag Volk und Gesundheit, 1980. 380 s.
3. Muting D., Margot K. Störungen der Glucosetoleranz bei 2600 histologisch gesicherten akut und chronisch Leberkrauken // Munch. med. Wschr. 1975, 117, N 42, 1689-1694.
4. Verlohren H., Lohman D. Leberzirrhose und Diabetes mellitus //Ztsch. ges. inn. Med. 1997, 32, N 1, 34-37.

# РІВЕНЬ ГЛІКОЗИЛЬОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ У КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ. ХРОМАТОГРАФІЧНИЙ ТА КОЛОРИМЕТРИЧНИЙ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ

*М.Д. Халангот*

*Донецький медичний університет, 340003 Донецьк*

Відомо, що показники глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) значною мірою залежать від методу визначення. В Україні для обстеження дітей, хворих на цукровий діабет, продовжують користуватись колориметричним методом, що ґрунтується на реакції з тіобарбітуровою кислотою [1], у той час як європейські критерії компенсації діабету спираються на хроматографічний метод, який вважається еталонним [2]. Даних про одночасне визначення цього важливого показника різними методами в літературі не виявлено.

Нами паралельно визначався рівень HbA<sub>1c</sub> у крові 50 дітей м. Донецька (27 хлопчиків та 23 дівчинки від 4 до 14 років), що становить майже половину хворих на цукровий діабет дітей, які постійно проживають у місті. Рівень HbA<sub>1c</sub> визначали у венозній крові колориметричним методом з використанням тіобарбітурової кислоти [3], і одночасно хроматографічним - краплю крові наносили на фільтрувальний папір, який потім було відправлено до лабораторії проф. Reinauer (Інститут діабету університету Г. Гейне, Дюссельдорф, Німеччина). При цьому вказували вік дітей, тривалість захворювання, кратність введення, вид та дозу інсуліну, використання засобів самоконтролю. У 42 хворих вказували на наявність кетозу/кетацидозу у попередні 12 міс. У 45 дітей визначали масу тіла та зріст. Дані про дітей було внесено до комп'ютерної бази та передано до Європейського реєстру DiabCare for Eriinfo (Копенгаген, Данія).

Майже всі обстежені діти щонайменше двічі на добу одержували препарати людського інсуліну, лише одна дитина отримувала інсулін В (Берлін-Хемі). Максимальна кількість введень - 5 ін'єкцій на добу (2 дитини); 9 дітей отримували по 4 ін'єкції, 13 - по 3 ін'єкції щоденно. 12 дітей у період дослідження регулярно здійснювали самоконтроль за допомогою глюкометра, 6 дітей визначали рівень глюкози у крові дуже рідко через відсутність належної кількості смужок, решта дітей портативних глюкометрів не мала.

У нашому дослідженні хроматографічним методом виявлено майже нормальний (до 8%) рівень HbA<sub>1c</sub> тільки у 5 дітей (10%; табл. 1). За даними діабетологів США, у більшості дітей і підлітків рівень HbA<sub>1c</sub> на 50% перевищує верхню межу норми [4]. За даними аналізу московського реєстру хворих на цукровий діабет дітей, нормальні показники HbA<sub>1c</sub> були лише у 4,64% дітей, а високі (понад 12%) - у 64,7% [5]. Середні рівні HbA<sub>1c</sub> вірогідно не відрізнялись. У той же час частка дітей з нормальним рівнем HbA<sub>1c</sub>, за даними донецьких досліджень, була вдвічі більша, а з високим - менша, ніж у московському реєстрі. За нашими даними, рівень HbA<sub>1c</sub> понад 12% виявлено у 15 дітей (30%).

Аналіз фізичного розвитку виявив відставання маси тіла більш ніж на 1 сигмальне відхилення у 14 з 45, зросту - у 11. Відставання більш ніж на 2 сигмальних відхилення за масою спостерігалось у 4 дітей, за зростом - у 6 із 45 дітей. У групі з непоганим рівнем HbA1c (до 9%) у 2 дітей зафіксовано відставанням щодо маси тіла понад 1 сигмальне відхилення, у 1 - на 3 відхилення (із 9 дітей). У групі з рівнем HbA1c понад 12% із 14 дітей відставало щодо маси тіла понад 1 сигмальне відхилення - 5. Відставання за зростом в обох групах спостерігалось у 1 та 5 дітей відповідно.

Серед тих, хто відставав за фізичним розвитком, з групи з невисоким рівнем HbA1c отримують інсулін 4-5 разів на добу 2 дитини. Вони контролюють рівень глюкози у крові щоденно, доза інсуліну практично не підвищувалася за 2-3 роки хвороби (7-8 од.). Ймовірно, що нормальний рівень HbA1c та глюкози у них підтримується за рахунок рівноваги між малими дозами інсуліну та недостатнім харчуванням. Така ж сама низька доза інсуліну (7 од.) була ще у 1 дитини віком 4,5 років, що хворіла 2 роки, рівень HbA1c становив 9,3%, відставання щодо маси тіла та зросту становило 2,5 та 2,7 сигмальних відхилення.

Таким чином, деякі хворі на цукровий діабет діти, не перебуваючи у стані ремісії хвороби, мають добрі показники глікемії, здійснюють самоконтроль за рівнем глюкози у крові, але відстають у фізичному розвитку через недостатню дозу інсуліну.

Таблиця 1. Рівень HbA1c у хворих на цукровий діабет дітей у Донецьку та Московській області

Група дітей	n	HbA1c (%), M ± m	Частка дітей з нормальним рівнем HbA1c, %	Частка дітей з високим рівнем HbA1c, %
Донецьк	50	10,89 ± 0,38	10	30,0
Московська область	430	14,89 ± 4,06	4,64	64,7

*Примітка. Дані отримані за допомогою хроматографічного методу; нормальний рівень HbA1c < 8%; високий - > 12%.*

Більшість дітей отримували комбінацію пролонгованого (НПХ) та швидкодіючого інсулінів, але 5 із них отримували тільки 1 вид інсуліну. У всіх дітей цієї групи рівень HbA1c був високим, у тому числі у 3 - понад 12%.

Рівень HbA1c, визначений хроматографічним методом, прямо корелює із схильністю до кетоацидозу: у 21 дитини з тих, що мали кетоз/кетоацидоз у попередні 12 міс, середній рівень HbA1c був вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у такої ж кількості дітей без кетозу/кетоацидозу в анамнезі ( $11,46 \pm 0,50\%$  проти  $9,77 \pm 0,55\%$  відповідно).

Наведений вище аналіз ґрунтувався на даних хроматографічного визначення рівня HbA1c. У 41 дитини паралельно визначали рівень HbA1c за колориметричним методом (з тіобарбітуровою кислотою). Порівняння отриманих даних проведено з використанням методики визначення чутливості та специфічності для скринінгових методів [6].

Всі отримані дані поділено на 4 групи відповідно до результатів визначення рівня HbA1c за двома методами (табл. 2).

Таблиця 2. Зіставлення результатів визначення рівня HbA1c за хроматографічним та колориметричним методами

Метод визначення				Характер результатів	Кількість зразків
хроматографічний		колометричний			
> 8%	< 8%	> 8%	< 8%		
+		+		Справжньопозитивні (СП)	12
	+		+	Справжньонегативні (СН)	5
	+	+		Псевдопозитивні (ПП)	0
+		+	+	Псевдонегативні (ПН)	24

Чутливість колориметричного методу визначення рівня HbA1c розраховано як відношення СП/СП + ПН x 100%, а специфічність - як СН/СН + ПП x 100%.

Співставлення рівнів HbA1c, отриманих за хроматографічним та колориметричним методами, виявило кореляційний зв'язок між цими показниками ( $r = 0,76$ ). Чутливість колориметричного методу була невисокою - 33,3%, але усі патологічні рівні HbA1c, виявлені за допомогою колориметричного методу, були підтверджені хроматографічним дослідженням, тобто специфічність колориметричного методу дорівнює 100%.

Таким чином, певну інформаційну вартість та клінічне значення можуть мати лише такі кількісні результати колориметричної оцінки рівня HbA1c, що перевищують норму.

## Висновки

1. Не зважаючи на використання препаратів людського інсуліну, рівень HbA1c у більшості хворих дітей на цукровий діабет, жителів Донецька, залишається незадовільним, що збільшує ризик розвитку кетозу та кетоацидозу.

2. Використання доступнішого колориметричного методу визначення рівня HbA1c лімітується його низькою чутливістю порівняно з хроматографічним методом. Однак висока специфічність колориметричного методу дозволяє приймати за вірогідні тільки підвищені рівні HbA1c.

3. У частини дітей навіть за належного самоконтролю рівня глюкози (за нормального рівня HbA1c) неможливо запобігти відставанню у фізичному розвитку, що може бути пов'язане з недостатнім харчуванням та низькою дозою інсуліну.

## Подяка

Висловлюємо глибоку подяку доктору Kirsten Staehr Johansen (Європейське бюро ВООЗ, відділ якості та технологій) за допомогу в організації даної роботи. Технічна та часткова фінансова допомога була надана представником компанії Novo-Nordisk (О.О. Сакун), якому автор також висловлює щирю подяку.

## Література

1. Беникова Е.А., Турчин И.С. Трансплантация культур бета-клеток в лечении инсулинзависимого сахарного диабета у детей // Пробл. эндокринологии. 1991, N 4, 17-19.

2. Gries F.A. Strategies in the treatment of type 2 diabetes mellitus // 3-rd Int. symp. on type 2 DM. Proceedings Medicom, Europe, 1993, 52-59.
3. Данилова Л.А., Лопатина Н.И. Колориметрический метод определения гликозилированных гемоглобинов // Лаб. дело. 1986, N 5, 281-283.
4. Древель А.В., Древель В.А., Редькин Ю.А., Мисникова И.В. Предварительный анализ данных московского областного регистра детей с сахарным диабетом // Тез. докл. III Всерос. съезда эндокринологов, М., 1996, с. 48.
5. Lebovitz H. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. ADA Inc., Alexandria, Virginia, 1991, p. 47.
6. Davies M.J. Screening for type II diabetes - the pros and cons! // Reducing the Burden of Diabetes Journal. 1996, ISS6, 8-11.

## ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТРОПІЧНИМИ РОСЛИНАМИ “АЮРВЕДИ”

*В.В.Корпачев*

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

У світовій літературі описано понад 400 лікарських рослин, які мають протидіабетичну дію. Хімічний склад багатьох з них вивчено і вилучено біологічно активні речовини, які мають здатність знижувати концентрацію глюкози у крові [1, 2]. Таких сполук виявилось досить багато. Тільки флавоноїдів, які стимулюють виділення інсуліну, описано 17. Крім того, відома низка сполук, механізм дії яких не вивчено [3]. І зараз деякі фармацевтичні компанії досліджують протидіабетичний вплив маловідомих лікарських рослин з метою виділення хімічної речовини, яка б стала основою для створення нових лікарських препаратів, як це було у разі синтезу бігуанідів (метформін). Вперше подібна структура була виділена з лікарської рослини, що має назву козлятника [4].

У цьому плані лікарські засоби “Аюрведи” мають значну цінність для дослідника, бо вони не ростуть у Європі, а ефективність їх доведена столітнім досвідом застосування [5]. На сьогодні в Україні зареєстровано кілька рослинних засобів, які використовують для лікування цукрового діабету.

Що входить до складу цих лікарських засобів і як їх можна застосовувати? До складу чаю “Діабетин” входить чотири лікарські рослини. Одна з них - *Syzygium cumini* ( або *Eugenia jambolana*) - досить добре вивчена в експерименті і клініці [6 - 9]. Речовини, які були виділені з цієї рослини, запатентовані у Франції [10]. Отримано також патент на препарат з цієї рослини, призначений для лікування цукрового діабету [11]. Було встановлено, що за механізмом дії він відрізняється від похідних сульфонілсечовини [7, 9], які і зараз є основними пероральними препаратами для лікування цієї недуги.

Друга рослина, яка входить до складу лікувальної суміші здавна відома своїми протидіабетичними властивостями. Це *Ficus gascemosa* (або *glomerata*). Гіпоглікемічний ефект її підтверджено експериментально в багатьох дослідженнях [12 - 14] і вона увійшла до складу препарату, який також запатентовано у Франції [15].

Ще дві рослини - *Salacia reticulata* та *Cassia auriculata* - також ростуть тільки в тропічному кліматі і з давніх часів застосовуються для лікування цукрового діабету [16, 17]. На сьогодні вивчено хімічний склад цих рослин і експериментально та клінічно доведено їх здатність знижувати рівень глюкози у крові [18].

У чаї “Діабетин” зазначені вище рослини підібрано в таких співвідношеннях, що вони доповнюють одна одну і забезпечують оптимальний терапевтичний ефект.

Другий препарат, “Чай №786”, до складу якого входять 6 тропічних рослин, має ширший спектр дії. Його рекомендують вживати для профілактики цукрового діабету на ранніх стадіях захворювання і в комплексній терапії разом із хімічними протидіабетичними засобами, а також при порушенні обміну сечової кислоти (при утворенні каменів у сечовивідних шляхах і ураженні суглобів, подагрі). Встановлено, що приблизно 10% хворих на сечокам’яну хворобу хворіють також на цукровий діабет. При цьому їм рекомендують обмежити у раціоні кількість білкової їжі, що порушує дієту, передбачену для хворих на цукровий діабет. Тому застосування в подібних випадках згаданого вище чаю може бути корисним.

В “Аюрведі” цікаво описано причину виникнення “подагрі”: “Найбільш важливою причиною є дефект травлення та обміну. У людини, яка має звичку вживати велику кількість солі, кислих, гострих, жирних та гарячих страв, сухої їжі та м’яса тварин, редис, хрін, чорну квасолю, сир, алкогольні напої, у людини збудженої, яка спить в денний час і їсть забагато їжі, людини дуже ніжної, яка живе щасливо, загалом у “багатого”, обмін речовин буде порушений”. При цьому захворюванні “Аюрведа” рекомендує рослину *Tinospora cordifolia*, яка входить до складу чаю № 786. Ще здавна було помічено, що вона тонізує організм, тому її часто використовували як засіб, який підвищує статеву функцію у чоловіків. Вона виводить із організму токсини. Її також здавна застосовували для лікування цукрового діабету. В експериментах було доведено, що пероральне введення водних та спиртових екстрактів цієї рослини зумовлює помітне зменшення концентрації глюкози в крові кролів та щурів, а тривале застосування - підвищує толерантність до глюкози [19 - 21]. Окрім того, було встановлено, що екстракт має здатність блокувати ефект адреналіну, введення якого супроводжується підвищенням концентрації глюкози в крові. Тіноспору часто застосовують при порушеннях обміну речовин. Позитивний ефект її при подагрі пов’язаний з посиленням виведенням солей сечової кислоти. Розширює спектр дії “Чаю № 786” відома трава “Пол-Пала”, яка має наукову назву *Erga lanata*. Хімічний склад її досить добре вивчено, а також досліджені її фармакологічні властивості [22 - 24]. Після того як було встановлено, що вона не має негативних впливів на організм тварин, проводилися клінічні випробування в клініках Москви. Після завершення цих випробувань одержано дозвіл на застосування *Erga lanata* як диуретичного засобу при пієлонефриті та сечокам’яній хворобі. У “Аюрведі” цю траву за спектром дії порівнюють з женьшенем. З давніх часів на Цейлоні її також застосовують для лікування хворих на цукровий діабет.

Одним із найважливіших компонентів “Чаю № 786” є *Hemidesmus indicus* - сарсапарель індійська. Цю багаторічну трав’яну рослину здавна ви-

користували в народній медицині Індії, Непалу, Шрі Ланки, Японії. Відвар та настій коренів та кори її мають м'яку сечогінну дію, нормалізують функцію печінки, усувають метаболічні порушення, поліпшують апетит, мають протидіабетичні властивості. Вона справляє тонізуючий вплив, лікує хвороби шкіри. За своїм складом сарсапарель індійська подібна до елеутерококу [25]. Вивчення властивостей екстракту рослини в досліджах на тваринах підтвердили її здатність знижувати концентрацію глюкози в крові (виявляє протидіабетичний ефект у щурів з експериментальним діабетом). Крім того, було встановлено, що біологічно активні речовини, що входять до складу сарсапарелі індійської, при додаванні в середовище культури бета-клітин підшлункової залози стимулюють секрецію інсуліну, що свідчить про пряму їх дію на продукцію гормону [26].

Одна з рослин, яка теж входить до складу чаю, - айва бенгальська (*Aegle Marmelos*), або фруктус Бел, вивчалася у Росії А. Радаковим ще понад сто років тому [27]. Результати цього дослідження оформлено у вигляді дисертації, в якій автор відзначає високу терапевтичну ефективність цієї рослини при лікуванні шлунково-кишкових захворювань. Плід цієї рослини нагадує апельсин і містить велику кількість біологічно активних речовин. "Аюрведа" рекомендує цю рослину для лікування геморою, гіпохондрії, хвороб серця, гепатиту. Доведено ефективність її і як протидіабетичного засобу [28, 29].

До складу "Чаю № 786" входить також *Cassia auriculata*. Її з давніх-давен застосовували для лікування цукрового діабету, захворювань сечо-статевої системи, ревматизму та як проносний засіб. Вона очищає також шкіру обличчя у жінок. Ця рослина входить до складу чаю "Діабетин".

Батьківщина ще однієї рослини, *Asteracanta longifolia*, або *Hygrophila auriculata*, - тропічна Африка. Звідти вона потрапила в Індію і на Цейлон. Ця рослина має проносну, сечогінну, тонізуючу і одночасно заспокійливу дію, сприяє виведенню з організму токсинів. Використовують її при хворобах шкіри, має омолоджувальний ефект. Рекомендують астерокант для виведення каменів з нирок, при гепатиті, набряках, зниженні статевої функції. Знижує вміст глюкози у крові [30, 31], а тому в старовину лікарі рекомендували застосовувати цю рослину для лікування цукрового діабету.

"Чай № 786" не містить кофеїну. Його можна пити з лимоном та цукрозамінниками, він має приємний смак і може замінити звичайний чай, який містить кофеїн. На думку західних та східних фахівців, цілючий "Чай № 786" не має жодних протипоказань і його можна пити по 3-4 чашки на добу. Він справляє на організм, тонізуючий вплив. На Цейлоні вважають, що цей напій однаково добре освіжає і поповнює запас енергії (як у гарячому, так і в холодному вигляді), стимулює розумову та фізичну працездатність. Цей стан може тривати після чашки чаю 2-3 години. Одночасно ви відчуєте впевненість у собі і спокій. Лікарі Цейлону та Індії рекомендують пити його перед діловими зустрічами: чашка чаю впливає на виваженість і послідовність висловлюваних думок, адекватність прийнятих рішень. Його можна також пити - за 2-3 години до сну (він знімає денну втому і робить сон глибоким та міцним).

Користуватися згаданими лікарськими засобами дуже зручно, бо вони розфасовані у фільтр-пакети. Досить такий пакет опустити в чашку з окропом, зачекати кілька хвилин і - напій можна пити. Проведені клінічні ви-

пробування в Україні підтвердили ефективність "Діабетина" та "Чаю № 786", як засобів, які можуть бути зараховані до числа препаратів для лікування інсуліннезалежного цукрового діабету.

Чай "Діабетин" має сильніше виражену протидіабетичну дію, тому починати лікування доцільно з "Чаю № 786". Застосування чаю "Діабетин" у комплексному лікуванні цукрового діабету при середній та тяжкій формах може сприяти поліпшенню загального стану і зменшенню дози специфічних засобів, що знижують рівень глюкози у крові.

"Чай № 786" рекомендують пити як замітник звичайного чаю тим, хто схильний до розвитку цукрового діабету, а також при сечокам'яній хворобі легкої та середньої стадії. Суміші рекомендують використовувати як самостійно (разом з дієтотерапією), так і в комбінації з пероральними антидіабетичними препаратами (похідними сульфанілсечовини), але треба чітко дотримувати рекомендації та враховувати протипоказання, до цих препаратів.

Оскільки тривале використання лікарських рослин може призвести до звикання (резистентності), рекомендують проводити курси по 20-30 днів з перервою 10-12 днів. Суміші можна чергувати, застосовуючи через певні проміжки часу.

Враховуючи той факт, що описані вище рослини ростуть у тропіках і містять у собі активні хімічні інгредієнти, яких немає у флорі України, можна сподіватися, що вони займуть відповідне місце в комплексній терапії цукрового діабету і його ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Baile C. J., Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes // *Diabetes Care*. 1989, 12, 553-564.
2. Day C., Bailey C. J. Hypoglycemic agents from traditional plant treatments for diabetes // *Int. Indust. Biotechnol.* 1988, 8, N 3, 5-8.
3. Handa S.S., Chawla A.S. Hypoglycaemic plants // *Fitoterapia*. 1989, 60, N 3, 195-224.
4. Ivorra M. D., Paya M., Villa A.. Review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs // *J. Ethnopharmacol.* 1989, N 27, 243-275.
5. Alam M. M., Siddiqui M. B., Husain W. Treatment of diabetes through herbal drugs in rural India // *Fitoterapia*. 1990, 59, N 3, 240-242.
6. Bansa I. R., Ahmad N., Kidwai J. R. Effects of oral administration of *Eugenia jambolana* seeds and chlorpropamide on blood glucose level and pancreatic cathepsin B in rat // *Indian J. Biochem. Biophys.* 1981, 18, p.377.
7. Sepaha G. C., Bose S. N. Clinical observations on the antidiabetic properties of *Pterocarpus marsupium* and *Eugenia Jambolana* // *J. Indian. Med. Ass.* 1956, 27, N 11, 388-391.
8. Shrotri D. S., Kelkar V. K., Deshmukh V. K., Aiman R. Investigations of the hypoglycemic properties of *Vinca rosea*, *Cassia auriculata* and *Eugenia Jambolana* // *Ind. J. Med. Res.* 1963, 51, N 3, 464-467.
9. Srivastava Y., Venkatakrisna-BHATT, Gupta O. P., Gupta P. S. Hypoglycemia induced by *Syzygium cumini* Linn. seeds in diabetes mellitus // *Asian Med. J.* 1983, 26, N 7, 489-491.
10. Ratsimamanga R. A 61 K 35/78, 2.465.484 (A I) [79 23590] 21 septembre 1979. Extrai vegetal a proprietes antidiabetiques et son procede de preparation.
11. Laboratoires Laroche Navarron. Fr. M6114, (CI A 61K), 26 July 1968 // *Chem. Abstr.* 1972, 76, 158336.
12. Chaudhary N., Deshmukh V. K., Aiman R. Effect of indigenous plant extracts on the glucose absorption in mice // *Ind. J. Physiol. Pharmac.* 1961, 5, p. 18.

13. Kulkarm R. D., Aiman R. Rat diaphragm method for the study of indigenous anti-diabetic drugs // *Ind. J. Physiol. Pharmac.* 1960, 4, p. 120.
14. Shrotri D. S., Aiman R. The relationship of the post-absorptive state to the hypoglycemic action studies on *Ficus bengalensis* and *Ficus glomerata* // *Ind. J. Med. Res.* 1960, 42, N 2, 162-168.
15. Shahawl H. M. Fr. M7867 (Cl A 61 K) 25 octobre 1968. Nouvelle composition pharmaceutique a base d'extraits vegetaux utiles notamment pour le traitement du diabete.
16. Karynanayake E. H., Welihinda J., Sirimanne S. R., Sinnadorai Y. Oral hypoglycaemic activity of some medicinal plants of Sri Lanka // *J. Ethno-pharmacol.* 1984, N 11, 223-231.
17. Karunanayake E. H., Sirimanna S. R. Isolation of mangiferin from *Salacia reticulata* // *J. Ethnopharmacol.* 1985, N 13, 227-228.
18. Reddy K. R. S., Srimannarayana Y., Rao N.V.S. Apronothocyanidin dimer from *Cassia auriculata* flowers // *Indian J. Chem.* 1972, 10, 956-957.
19. Ahmad M. Structure of Tinosporide a new furanoid diterpene // *Indian J. Chem.* 1978, 16 b, 317-318.
20. Gupta S. S. Anti-diabetic effects of *Tinospora cordifolia*. 1. Effect of fasting blood sugar level, glucose tolerance and adrenaline induced hyperglycemia // *Indian J. Med. Res.* 1967, 55, 733-745.
21. Khan M. A., Yray A. J., Waterman P. Y. Tinosporaside, an 18-norclerodane glycoside from *Tinospora cordifolia* // *Phytochemistry.* 1989, 28, N 1, 273-275.
22. Запесочная Г. Г., Первых Л. Н., Куркин В. А. Изучение травы *Aerva lanata*. III. Алкалоиды // *Химия природных соединений.* 1991, N 3, 388-394.
23. Маллабаев А., Рахимов Д. А., Мурдахаев Ю. М. Углеводы *Aerva lanata* // *Химия природных соединений.* 1989, N 3, 425-426.
24. Wassel G. M., Ammar N. M. Phytochemical study of *Aerva lanata* // *Fitoterapia.* 1987, 58, N 5, p. 367.
25. Jayaweera D. M. A. *Medical Plants (parts I-IV)* // *Nat. Sci. Council of Sri Lanka, Colombo,* 1981. 385 p.
26. Rokeya B., Ali L., Banerjee A. et al. Insulin releasing effects of some pure compounds from *Hemidesmus indicus* on isolated rat islets // *Diabetologia.* 1997, Suppl., 16-th Congress, abstr. 1479.
27. Радаков А. *Frustus Belae, Aegle marmelos* рогеа в отношениях фармакологическом и клиническом: Дисс., М., 1893. 109 с.
28. Chakrabarti B., Mallick C., Bhathacharya S. Studies on the effect of green leaves of *Aegle marmelose* and *Piper nigrum* on the glucose and cholesterol levels of blood in diabetes mellitus // *Ind. Med. Forum.* 1960, 9, 285-286.
29. Pitre S., Srivastava S. K. Pharmacological, microbiological and phytochemical studies on roots of *Aegle marmelos* // *Fitoterapia.* 1987, 58, N 3, 194-197.
30. Amjad A. M. Chemical investigation on the seeds of *Hygrophilla spinosa* // *Pakistan J. Sci. Ind. Res.* 1967, 10, N 1, 82-83.
31. Fernando M. R., Wickramasinger S. M. D., Thabrew M. Y., Karunanayaka E. H. A preliminary investigation of the possible hypoglycaemic activity of *Asteracanthus lonifolia* // *J. Ethnopharmacol.* 1989, N 27, 7-14.

## Проблеми викладання ендокринології

*До 20-річчя введення ендокринології у навчальні плани медвузів як самостійної дисципліни*

### **НАВЧАЛЬНІ ПОСІБНИКИ ЯК ДІЙОВИЙ ЧИННИК САМОСТІЙНОЇ ПРАЦІ СТУДЕНТІВ ПІД ЧАС ВИВЧЕННЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ**

*П. М. Боднар, О. В. Щербак*

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

З моменту виділення ендокринології у 1978 році як самостійної клінічної дисципліни та включення її в навчальні плани медвузів постійно відбувалися пошуки шляхів удосконалення викладання [1, 2]. Цим питанням було присвячено низку конференцій [3, 4].

У наш час ендокринні захворювання мають тенденцію до поширення, чому сприяє велика кількість негативних чинників. Сучасне реформування охорони здоров'я призвело та призводить до того, що лікарі, насамперед фахівці, у тому числі ендокринологи, підлягають скороченню. Утворилося своєрідне зачароване коло. З одного боку, зростає кількість хворих з ендокринною патологією (до речі, всі вони підлягають диспансерному нагляду), з іншого, - чисельність лікарів-ендокринологів все зменшується. Без удосконалення вивчення ендокринології мова не може йти не тільки про висококваліфіковану лікарську допомогу, а й взагалі про лікарську допомогу цим категоріям хворих, бо лікарі загальної практики не повною мірою ознайомлені з сучасним станом ендокринологічної науки.

Разом із тим сучасний стан вузівської науки та викладання ендокринології не дає змоги підготувати фахівця (враховуючи спрямування сучасної медицини на підготовку родинного лікаря) без удосконалення викладання. Значно зростає питома вага навчальних посібників, змінюється їх роль у навчальному процесі, зокрема в самостійній праці - стимулювати активну працю шляхом раціонального їх використання, активізувати пізнавальний і творчий пошуки студента в повсякденній навчальній роботі, сприяти формуванню його професійних навичок і умінь [5]. Шлях реалізації цього - в переході від інформативно-ілюстративного до активно-проблемного навчання, від пасивного "насичення" знаннями до активного набуття і творчого застосування їх тими, хто навчається.

Кафедра ендокринології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця з початку своєї діяльності як курсу ендокринології надавала великого значення створенню навчальних посібників та удосконаленню їх структури, змісту та якості. Вже через рік після наказу про створення курсів та кафедр ендокринології, у 1979 році, вийшли в світ "Методические рекомендации по курсу эндокринологии для самостоятельной работы студентов 5 курса лечебного факультета" (авторы: П. Н. Боднар, Н. И. Буглак, Р. М. Дониш). Постійно відбувався процес розробки, удосконален-

ня та написання нових навчальних посібників, як у Київському медінституті [6-10], так і в інших вищих навчальних медичних закладах України: Вінницькому [11, 12], Львівському [13, 14], Сімферопольському [15], Сумському [16], Полтавському [8], Чернівецькому [17] та ін. Серед переліку навчальних посібників слід відзначити "Практичну ендокринологію" [18], яка підсумувала сучасний стан ендокринологічної науки у доступному і водночас стислому вигляді, але, на жаль, друга частина посібника не мала змоги побачити світу. Перелік навчальних посібників наведено в таблиці.

**Короткий перелік деяких основних навчальних посібників з ендокринології, надрукованих в Україні за період з 1980 по 1996 рік**

Назва	Автори	Місце і час видання, об'єм
<i><b>Підручники</b></i>		
Ендокринологія	Ефимов А. С., Боднар П. Н., Зелинский Б. А.	К.: Вища школа, 1983. 328 с.
<i><b>Керівництва з практичних занять</b></i>		
Руководство к практическим занятиям по эндокринологии	Боднар П. Н., Зелинский Б. А.	К.: Вища школа, 1989. 287 с.
<i><b>Навчальні посібники загального плану</b></i>		
Методические рекомендации к практическим занятиям по эндокринологии для студентов 5 курса педиатрического факультета	Томашевский Я. И., Пискорский В. И., Синийчук К. В. и др.	Львов, 1981. 37 с.
Методические рекомендации по эндокринологии	Лящук П. М.	Черновцы, 1981. 63 с.
Словник термінів з ендокринології	Приступюк О. М.	К., 1991. 68 с.
Вибрані лекції з ендокринології	Єфімов А. С., Боднар П. М.	К., 1991. 40 с.
Навчальний посібник з ендокринології по самоконтролю	Боднар П. М. Доніш Р. М. Приступюк О. М.	К., 1993. 112 с.
Практична ендокринологія	Боднар П. М., Приступюк О. М., Щербак О. В. та ін.	К., 1995. 292 с.
Порадник для викладачів та студентів медвузів	Боднар П. М.	Полтава, 1995. 87 с.
<i><b>Навчальні посібники з окремих питань</b></i>		
Дифференциальная диагностика зоба	Зелинский Б. А., Зелинская Н. Б.	Вінниця, 1995. 26 с.
Фармакотерапія невідкладних станів при ендокринних захворюваннях	Зелінський Б. О.	Вінниця, 1995. 42 с.
Дифузна еутиреоїдна гіперплазія щитовидної залози у дітей	Сміян О. І.	Суми, 1996. 13 с.
<i><b>Методичні рекомендації з курації ендокринного хворого</b></i>		
Методические указания по клиническому обследованию эндокринологических больных	Селиванова К. Ф., Забашта В. М.	Симферополь, 1988. 40 с.
Методичні рекомендації з курації ендокринного хворого для студентів лікувального (медичного) факультету. Видання друге.	Боднар П. М., Приступюк О. М., Доніш Р. М. та ін.	К., 1993. 22 с.

Під час створення навчальних посібників ми враховували останні (новітні) розробки, які були запропоновані вузівськими науковцями [19-25], з використанням комп'ютерної техніки, тестового контролю, ділових ігор, клінічних ситуаційних задач тощо.

Постійна праця з літературними джерелами, використання останніх досягнень в галузі педагогіки та методології, багаторічний власний досвід допомогли створити концепцію сучасного навчального посібника з ендокринології.

Ми згодні з Л. М. Охримович [5], що навчальний посібник повинен не тільки відповідати програмі, але й містити точні і стислі формулювання основних положень, ретельно відібраний матеріал, перевірені і найбільш вірогідні дані, розкривати перспективи навчальної дисципліни та відповідної науки і допомагати майбутнім фахівцям застосовувати свої знання для самостійного творчого розв'язання конкретних проблем. Основна вимога до посібника повинна полягати насамперед у глибокому теоретичному висвітленні програмних питань і в формуванні у студентів відповідної системи знань. Важливими є обсяг навчального матеріалу і послідовність його викладу, чіткість структури, виділення найголовніших розділів і визначення їх питомої ваги. Якщо зробити спробу визначити кредо сучасного навчального посібника, то він повинен бути: стислим, доступним, сучасним.

Давно відомо, що розумова діяльність має переважно "блочний" характер. Враховуючи це, а також відому систему викладання В. Ф. Шаталова, ми згодні з цим [5] і нам вважається за доцільне основний матеріал кожної теми подавати у вигляді інформаційних блоків ("опорних сигналів"), які становлять оформлений зміст теми. У всіх темах посібника треба виділяти блок, у якому пропонується проаналізувати клінічні ситуації, виявити етіологічний чинник, основний патогенетичний механізм, сформулювати діагноз, скласти програму подання невідкладної допомоги. Завдяки відтворенню інформаційних блоків забезпечуються глибоке розуміння і міцне засвоєння викладеного матеріалу. Програмний матеріал кожної теми структурується і при цьому встановлюється чіткий логічний зв'язок між всіма його частинами. Крім того, матеріал концентрується навколо вузлових блоків інформації, починаючи від вихідного і закінчуючи практичним розв'язанням завдань. Структурно-логічні схеми різних тем сприятимуть керуванню процесом засвоєння студентами навчальної інформації, розвитку у них логічного мислення.

Аналізуючи навчальні посібники з ендокринології, які були надруковані в Україні за останні 20 років, можна виділити серед них дві окремі групи: 1) класичні поліморфні посібники, які висвітлюють практично всі теми програми з ендокринології [7, 13, 17, 18, 22]; 2) посібники, які висвітлюють окремі питання або блок питань [6, 11, 12, 16]. План побудови навчальних посібників першої групи повинен мати загальний характер і ґрунтуватися на головних засадах вищезгаданої концепції.

"Класичні" навчальні посібники, серед яких хотілося б виділити "Руководство к практическим занятиям по эндокринологии" [7], повинні практично повністю відповідати програмі з ендокринології (до речі, програму з ендокринології для медичних вузів України було прийнято та за-

тверджено МОЗ України в 1993 році), будуватися за законами та методичними прийомами.

Кожна частина (тема) повинна мати такі складові [1]: мета заняття, тематичний план самостійної підготовки, список літератури, основні таблиці за матеріалами, а також клінічні ситуаційні задачі для самоконтролю. Цим вимогам відповідає низка навчальних посібників, підготовлених за останні роки кафедрою ендокринології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця [6, 18].

Використання навчальних посібників протягом останніх років засвідчило їх високу ефективність. Вони значно допомогли студентам спланувати самостійну працю, зменшити втрату часу на підготовку до занять, а головне - значно активізувати самостійну працю студентів. Перелік основних питань надає можливість студенту знати головний матеріал та рівень вимог, зосередити увагу на актуальних та практичних питаннях теми. Велика увага приділяється переліку практичних навичок, якими повинен оволодіти студент.

Важливе місце в навчальних посібниках належить таблицям: "Біохімія та фізіологія гормонів", "Класифікація захворювань", "Клініка, диференціальна діагностика та лікування". Таблиці є графічними структурами матеріалу, що вивчається. Вони допомагають аналізувати та систематизувати знання, поліпшують засвоєння матеріалу студентами.

Особливе місце надається клінічним ситуаційним задачам, які складені з урахуванням усіх варіантів теми, що вивчається, тобто діагностики, диференціальної діагностики, лікування, і мають у основі своїй випадки з клінічної практики. Студенти на підставі наданих даних повинні визначити тактику дій у конкретній обстановці, клінічній ситуації. Для правильного розв'язання цих задач потрібний достатній рівень теоретичної підготовки. Задачі допомагають об'єднати теорію з практикою, зрозуміти прикладний характер дисципліни, виробити навички самостійного клінічного мислення, значно підвищують інтерес до навчання.

Однією з головних форм навчання студентів є курація хворих з найпоширенішими ендокринними захворюваннями. Для найбільш продуктивної праці студентів створено навчальні посібники з проведення курації [15, 26]. У них детально викладено всі складові частини історії хвороби, яку повинні написати студенти по закінченні курації. Останнє є найвищим шаблоном теоретичної підготовки та клінічних ситуаційних задач. Опрацьовуючи її, студенти вже конкретно навчаються працювати з хворими, моделювати діагностико-лікувальний процес, що значно поліпшує їх практичну підготовку.

Слід зазначити, що в навчальному процесі ми широко використовуємо досвід видатних учених-ендокринологів з Росії, Беларусі, інших країн СНД. Це насамперед підручники з ендокринології для вищих медичних навчальних закладів М.І. Балаболкіна [27] і В.В. Потьомкіна [28], посібники з ендокринології для практичних лікарів за ред. Н.Т. Старкової [29] та О.А. Холодової [30]. З метою поглибленого вивчення ендокринології, як клінічної дисципліни, студенти, які відвідують науковий студентський гурток, під час вивчення окремих розділів використовують монографії А.С. Єфімова, І.І. Дедова, М.І. Балаболкіна, С.О. Аметова, І.Т. Калюжного та багатьох інших клініцистів-ендокринологів. Безумовно, це

значно поліпшує теоретичну базу навчання, відкриває нові шляхи для його вдосконалення, а також збільшує можливості для підготовки лікарів на сучасному науковому рівні.

Таким чином, навчальні посібники відіграють значну роль у сучасному навчальному процесі, особливо в самостійному вивченні дисципліни ендокринології. Вони значно активізують самостійну працю студентів, їх пізнавальний і творчий пошуки, сприяють становленню клінічного мислення. Створення сучасних навчальних посібників повинно ґрунтуватися на трьох принципах концепції: доступність, стислість, сучасні наукові дані.

## Література

1. Боднар П. Н., Буглак Н. И., Дониш Р. М. Организация самостоятельной работы студентов по эндокринологии // Пробл. эндокринологии. 1982, N 2, 79-80.
2. Солун М. Н. О преподавании эндокринологии в медицинских вузах // Пробл. эндокринологии. 1987, N 6, 37-38.
3. Зелинский Б. А., Талантов В. В., Потемкин В. В. Первая Всесоюзная учебно-методическая конференция по совершенствованию качества подготовки выпускников медицинских вузов // Пробл. эндокринологии. 1987, N 5, 89-90.
4. Приступюк О. М. Актуальні питання викладання ендокринології в медвузах України // Ендокринологія. 1996, 1, N 2, 117-119.
5. Охримович Л. М. Підхід до побудови друкованих засобів педагогічної технології самостійного вивчення фармакотерапії невідкладних станів // Лікар. справа. 1997, N 2, 134-137.
6. Боднар П. М., Доніш Р. М., Приступюк О. М. Навчальний посібник з ендокринології по самоконтролю. К.: Хрещатик, 1993. 112 с.
7. Боднар П. Н., Зелинский Б.А. Руководство к практическим занятиям по эндокринологии. К.: Вища школа, 1989. 287 с.
8. Эндокринология: Пособие для преподавателей та студентов медвузов / За ред. Боднара П. М. Полтава, 1995. 87 с.
9. Єфімов А. С., Боднар П. М. Вибрані лекції з ендокринології. К., 1991. 40 с.
10. Приступюк О.М. Словник термінів з ендокринології. К., 1991. 68 с.
11. Зелинский Б. А., Зелинская Н. Б. Дифференциальная диагностика зоба. Винница, 1995. 26 с.
12. Зелінський Б. О. Фармакотерапія невідкладних станів при ендокринних захворюваннях. Вінниця, 1995. 42 с.
13. Томашевский Я. И., Пискорский В. И., Синийчук К. В. и др. Методические рекомендации к практическим занятиям по эндокринологии для студентов 5 курса педиатрического факультета. Львов, 1981. 37 с.
14. Томашевський Я. І., Томашевська О. Я., Руппрехт Е., Пічкарь Й. І. Цикл Корі в ендокринології: Тестові завдання. Львів, 1994. 96 с.
15. Селиванова К. Ф., Забашта В. М. Методические указания по клиническому обследованию эндокринологических больных. Симферополь, 1988. 40 с.
16. Сміян О. І. Дифузна еутиреоїдна гіперплазія щитовидної залози у дітей. Суми, 1996. 13 с.
17. Ляшук П. М. Методические рекомендации по эндокринологии. Черновцы, 1981. 63 с.
18. Боднар П. М., Приступюк О. М., Щербак О. В. та ін. Практична ендокринологія. К., 1995. 292 с.
19. Боднар П. М., Булах І. Є., Шило І. М. Роль комп'ютерного тестування в мотивації під час вивчення ендокринології // Ендокринологія. 1996, 1, N 2, 114-117.
20. Боднар П. Н., Медведева М. П. Методологические аспекты преподавания эндокринологии // Философские вопросы медицины и биологии. 1985, вып.17, 89-96.

21. Дедов И. И., Древаль А. В., Нефедова Г. А. Использование микро-ЭВМ в обучении клинической эндокринологии // Пробл. эндокринологии. 1985, N 6, 34-38.
22. Ефимов А. С., Боднар П. Н., Зелинский Б. А. Эндокринология. К.: Вища школа, 1983, 328 с.
23. Зелинский, Б. А. О преподавании эндокринологии в медицинском институте // Пробл. эндокринологии. 1980, N 4, 3-5.
24. Коломойская М. Б., Ляшевская Т. Н., Мерзон А. К. и др. Принципы интеграции преподавания эндокринологии на 5 курсе и в субординатуре по внутренним болезням // Клиническая медицина. 1980, N 1, 109-111.
25. Михайлов Ю. М. Преподавание эндокринологии и вопросы подготовки кадров эндокринологов // Пробл. эндокринологии. 1982, N 6, 51-53.
26. Боднар П. М., Доніш Р. М., Приступюк О. М. та ін. Методичні рекомендації з curaції ендокринного хворого для студентів лікувального (медичного) факультету. Видання друге. К., 1993. 22 с.
27. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Медицина, 1989. 416 с.
28. Потемкин В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 1986. 386 с.
29. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой. СПб: Питер, 1996. 544 с.
30. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой. Минск: Беларусь, 1996. 510 с.

## Пам'яті Натарова Валерія Володимировича



14 травня 1998 року виповнюється рік з дня передчасної смерті директора Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань Натарова Валерія Володимировича.

В.В. Натаров народився 6 серпня 1935 р. у Харкові в родині службовців. З дитинства мріючи стати лікарем, вступив до Дніпропетровського медичного інституту, після закінчення якого у 1959 р. працював терапевтом на заводі "Криворіжсталь".

Прагнення до наукової діяльності привело Валерія Володимировича до аспірантури у Харківському медичному інституті, де його науковим керівником став один з корифеїв вітчизняної ендокринології професор Борис Володимирович Альошин. У 1965 р. В.В. Натаров захистив кандидатську дисертацію на тему "Вплив кори надниркових залоз на щитовидну залозу". Ендокринологічний аспект досліджень зберігся у В.В. Натарова і під час роботи асистентом кафедри гістології Харківського медінституту, і доцентом на кафедрі ендокринології Харківського інституту удосконалення лікарів.

У 1973 р. В.В. Натаров став директором Харківського НДІ ендокринології та хімії гормонів, який у 1992 р. було перейменовано в Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань. Цим інститутом В.В. Натаров керував до останнього дня свого життя. В інституті В.В. Натаров очолював відділення патології щитовидної залози, де під його керівництвом виконувались роботи з вивчення механізмів розвитку, діагностики й лікування патогенетично різних форм дифузного токсичного зобу, аутоімунного тиреоїдиту. Як директор він багато уваги приділяв розробці нових лікарських засобів, був ініціатором створення препаратів, які знайшли застосування не тільки у медицині, а й ветеринарії та тваринництві.

Валерій Володимирович виконував значну громадську роботу як заступник голови Вченої Ради з ендокринології при АМН СРСР, член республіканської проблемної комісії з фізіології, біохімії і патології ендокринної системи, член Фармакологічного комітету МОЗ України, член редакційної ради журналу "Проблеми ендокринології", член редколегії журналу "Ендокринологія", депутат Київської районної Ради народних депутатів м. Харкова.

В.В. Натаров - автор 267 наукових публікацій, як у вітчизняних виданнях, так і за кордоном, у тому числі монографій, 40 винаходів. За багаторічну і сумлінну працю В.В. Натарова було нагороджено орденом "Дружбы народов", знаками "Отличник здравоохранения", "Изобретатель СССР". Вимогливість до себе і співробітників поєднувались у В.В. Натарова з готовністю прийти на допомогу у важку хвилину. Світла пам'ять про В.В. Натарова, чудову людину і вченого, завжди буде зберігатися в наших серцях.